KRITISCHE BEITRÄGE ZUR CHOLINFORSCHUNG.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

VORGELEGT VON

KARL VOGT,

APPROBIERTEM ARZTE UND I. ASSISTENTEN AM INSTITUTE FÜR PHARMAKOLOGIE
UND PHYSIOLOGISCHE CHEMIE ZU ROSTOCK.

GÜSTROW 1909.
DRUCK DER RATSBUCHDRUCKEREI C. MICHAAL.

KRITISCHE BEITRÄGE ZUR CHOLINFORSCHUNG.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

VORGELEGT VON

KARL VOGT,

APPROBIERTEM ARZTE UND I. ASSISTENTEN AM INSTITUTE FÜR PHARMAKOLOGIE UND PHYSIOLOGISCHE CHEMIE ZU ROSTOCK.

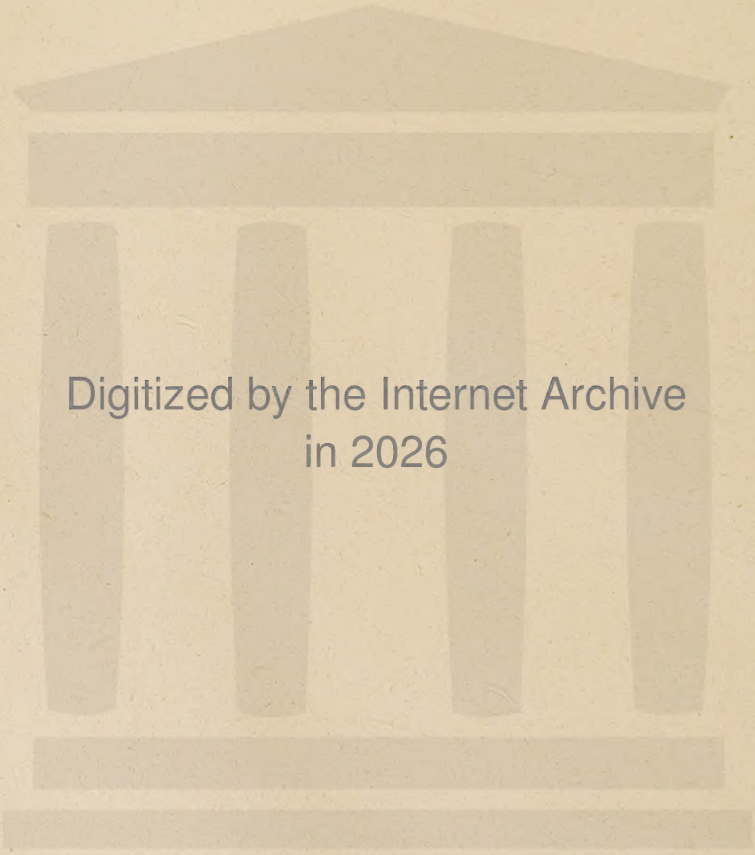
ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

GÜSTROW 1909.

DRUCK DER RATSBUCHDRUCKEREI C. MICHAAL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät zu Rostock.
Referent: Professor Dr. Kobert.

Meiner lieben Mutter.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551526_0009

Das Cholin stellt seiner chemischen Natur nach eine Verbindung des fünfwertigen Stickstoffs dar, in welchem 4 Wasserstoffatome durch Alkylgruppen ersetzt sind, während die fünfte freie Valenz durch eine Hydroxylgruppe abgesättigt ist. Von den Alkylgruppen sind drei Methyle, während eine ein Oxyaethyl darstellt. Es hat demnach folgende Formel: $OH \cdot N \cdot (CH_3)_3\ CH_2 \cdot CH_2\ OH$.[1]) Wie aus der Formel ersichtlich, bildet es eine quaternäre Ammoniumbase. Die Bildung seiner Salze, auf die nachher noch genauer eingegangen werden muss, findet unter Wasseraustritt statt, wobei die Hydroxylgruppe durch das Säureradical ersetzt wird.

$$C_2 H_4 OH \cdot (CH_3)_3 N \cdot OH + HCl = C_2 H_4 OH\ (CH_3)_3 N \cdot Cl + H_2 O$$

Synthetisch lässt es sich ziemlich leicht nach mehreren Methoden darstellen. Am bekanntesten sind die beiden Darstellungsmethoden von Würtz. Die erste Methode benutzt als Ausgangsmaterial das Trimethylamin und Glykolchlorhydrin. Die Entstehung des Cholins, das dabei als salzsaures Salz resultiert, vollzieht sich nach folgender Gleichung:

$$\underset{\text{Trimethylamin}}{(CH_3)_3 \equiv N} + \underset{\text{Chlorhydrin}}{CH_2\ Cl - CH_2\ OH} = \underbrace{(CH_3)_3 \equiv N < \begin{matrix} CH_2 \cdot CH_2\ OH \\ Cl \end{matrix}}_{\text{Cholinchlorhydrat}}$$

Diese Reaktion findet statt am besten und mit der grössten Ausbeute, wenn man sie in absolut alkoholischer Lösung im zu-

[1]) Die isomeren Verbindungen $OH \cdot N\ (CH_3)_3 \cdot CH \cdot OH\ CH_3$ = Isocholin, sowie diejenigen, bei denen in einem CH_3 die Hydroxylgruppe eingefügt ist, ebenso die nachstehende Verbindung: $OH \cdot N\ (CH_3) \cdot CH_2\ OH$ finden sich bei E. Schmidt: (Ueber Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung einiger Ammoniumbasen) erwähnt, sind aber alle noch so gut wie nicht untersucht, teils noch gar nicht dargestellt. Der Konstitutionsbeweis des Cholins als: $OH \cdot N \cdot (CH_3)_3\ C_2\ H_4\ OH$ ist wohl zuerst von Baeyer (Annalen B. 142, p. 325) geführt worden.

geschmolzenen Glasrohr durch zirka 24stündiges Erhitzen auf dem Wasserbade vor sich gehen lässt. Es gelingt dann ohne Schwierigkeit über 60 % der theoretisch berechneten Ausbeute tatsächlich zu gewinnen. Absolut rein verläuft diese Reaktion nicht, sondern es bilden sich bei ihr eine Anzahl Nebenprodukte. Ueber die Isolierung des reinen Cholins aus den Massen, die sich in dem Rohr nach eingetretener Reaktion finden, wird unten genauer gesprochen werden müssen.

Die andere Synthese des Cholins von Würtz geht ebenfalls vom Trimethylamin, diesmal aber in Kombination mit Aethylenoxyd, aus. Die Reaktion vollzieht sich nach folgender Gleichung:

$$\underset{\text{Trimethylamin}}{(CH_3)_3 \equiv N} + \underset{\text{Aethylenoxyd}}{CH_2 - CH_2 \diagdown\diagup O} + H_2O = \underbrace{(CH_3)_3 \equiv N \begin{matrix} CH_2\,CH_2\,OH \\ OH \end{matrix}}_{\text{Cholin}}$$

Diese Reaktion liefert das Cholin als freie Base und geht schon bei gewöhnlicher Temperatur vor sich.

Eine andere Methode, das Cholin synthetisch zu gewinnen, stammt von Bode. Dieser geht aus vom Trimethylamin und Aethylenbromid, das sich mit dem Trimethylamin zu Trimethylaminaethylenbromid verbindet:

$$\underset{\text{Trimethylamin}}{(CH_3)_3 \equiv N} + \underset{\text{Aethylenbromid}}{CH_2\,Br - CH_2\,Br} = \underbrace{(CH_3)_3 \equiv N \begin{matrix} CH_2\,CH_2\,Br \\ Br \end{matrix}}_{\begin{matrix}\text{Trimethylaminaethylen-} \\ \text{bromid}\end{matrix}}$$

Dieser Körper geht bei tagelangem Kochen mit Silbernitrat (nicht mit Ag_2O) in wässeriger Lösung in salpetersaures Cholin über. Die Reaktion vollzieht sich nach folgender Formel:

$$(CH_3)_3 \equiv N \begin{matrix} CH_2\,CH_2\,Br \\ \diagup\diagdown \\ Br \end{matrix} + 2\,AgNO_3 + H_2O = (CH_3)_3 \equiv N \begin{matrix} CH_2\,CH_2\,OH \\ NO_3 \end{matrix} + 2\,AgBr + HNO_3$$

Soweit die rein chemischen Synthesen des Cholins. Bei seiner Darstellung aus pflanzlichen oder tierischen Extrakten, die es entweder als solches resp. als Salz oder — und zwar meistens — in Form von ziemlich komplizierten esterartigen Bindungen der sogenannten Lecithine enthalten, muss man das Verfahren naturgemäss dem Stoffe anpassen, aus dem es isoliert werden soll. Auf diese Methoden wird später etwas genauer eingegangen werden

müssen, wenn wir über das Vorkommen des Cholins im pflanzlichen und tierischen Organismus handeln werden. Einstweilen wollen wir uns mit den chemischen und physikalischen Eigenschaften des Cholins und seiner Salze und Ester beschäftigen.

Das freie Cholin stellt eine syrupartige Flüssigkeit dar, welche auch nach langem Stehen über konzentrierter Schwefelsäure im Vacuum nicht kristallisiert. Wie weit es möglich ist ev. bei sehr starker Abkühlung ein kristallinisches Produkt, das die freie Base darstellt, zu erhalten, vermag ich nicht zu entscheiden, da das Arbeiten mit der freien Base wegen seiner ausserordentlichen Affinität zu der Kohlensäure aus der Luft ausserordentlich erschwert ist. Aeltere Angaben, dass das freie Cholin einen kristallinischen Syrup darstellt, beruhen eben darauf, dass die Autoren, die diese Angaben machen, niemals absolut reines Cholin in den Händen hatten, sondern ein Gemisch desselben mit dem kohlensauren Salz desselben. In der Tat ist es überhaupt sehr schwierig reines kohlensäurefreies Cholin zu erhalten. Nach meinen eigenen Untersuchungen gelang es mir, das freie Cholin nach folgender Methode zu gewinnen: Das salzsaure Salz wurde in absolutem Alkohol, der über Natrium gut getrocknet und dann abdestilliert war, gelöst. Diese Lösung wurde quantitativ gemacht und mit der genau berechneten Menge von frisch bereiteter kohlensäurefreier alkoholischer Natronlauge versetzt, die gerade hinreichte, um alles Chlor zu binden. Aus dieser Lösung, die in einem evacuierten Exsiccator über Calciumchlorid aufbewahrt wurde, schieden sich nach kurzer Zeit Kochsalzkristalle ab. Diese Lösung wurde schnell filtriert und dieses Filtrat sogleich in eine grosse Menge von Aether eingegossen, in der sich das freie Cholin als in dieser Mischung (die fast aus reinem Aether besteht) unlösliches Oel abscheidet. Dieses kann noch mehrfach mit Aether ausgewaschen und in einem Scheidetrichter völlig von dem überschüssigen Aether getrennt werden. Die so erhaltene Masse stellt dann, wie schon oben erwähnt, ein ziemlich dickliges Oel dar, das bei schnellem Arbeiten ziemlich ganz frei von jeglicher Spur von Kristallen erhalten werden kann. An der Luft erstarrt es sehr bald zu einer kristallinischen Masse, die aus 6eckigen tafelförmigen Kriställchen besteht. Die freie Base ist ausserordentlich leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aether, Chloroform, Benzol. Die Angaben von Mauthner, die auch von Gulewitsch bestätigt wurden, dass das Cholin die sonder-

bare Eigentümlichkeit hat, Fibrin aufzulösen und in Eiweisslösungen die Gerinnung zu hindern, kann ich nach meinen Experimenten ebenfalls vollauf bestätigen. Diese sonderbare Eigenschaft des Cholins mag mit den ausserordentlich starken basischen Eigenschaften desselben, die sich auch nach Mauthner, Gulewitsch und anderen Autoren in seinem Verhalten gegenüber Schwermetallsalzen (denen gegenüber es als starke Base reagiert) dokumentiert, in Zusammenhang stehen, indem das Eiweiss eine salzartige Verbindung mit dem Cholin eingeht, die dem von Lieberkühn beschriebenen Kalialbuminat ähnlich ist. Mit sehr viel Kochsalz gelingt es das Eiweiss aus seinen Cholinlösungen wieder auszusalzen; Alkohol vermag es nicht auszufällen, beim Erwärmen mit Bleizuckerlösung tritt keine Schwächung auf. Weit besser als das freie Cholin lässt sich das Cholinchlorid handhaben. Aus der Base lässt es sich natürlich durch Neutralisieren mit Salzsäure sehr leicht darstellen. Kristallinisch gewinnt man es am besten, indem man eine möglichst konzentrierte alkoholische Lösung desselben, die möglichst wasserfrei sein muss, mit Aether überschichtet und dadurch zur Kristallisation anregt. Die erhaltenen Kristalle stellen sehr schöne, oft 5—7 cm lange dünne Nädelchen dar. An der Luft sind diese Kristalle ganz ausserordentlich unbeständig; in wenigen Minuten zerfliessen sie zu einer syrupösen Flüssigkeit, indem sie mit grosser Begierde Wasser aus der Luft anziehen. Im Vacuum, über Schwefelsäure oder Chlorcalcium halten sie sich hingegen sehr gut, so dass ich selbst ein Präparat, das ich auf dem Filter getrocknet habe, jetzt schon fast ein ganzes Jahr völlig unverändert aufbewahren konnte. Bezüglich seiner Löslichkeit verhält sich das Cholinchlorid der freien Base ausserordentlich ähnlich. Es ist in Wasser und Alkohol ausserordentlich leicht löslich, in Aether, Chloroform, Benzol hingegen ganz unlösslich. Beim Ausschütteln einer mit Natronlauge alkalisch gemachten Lösung mit Aether, Chloroform oder Benzol geht, wie auf Grund der vorhin erwähnten Unlöslichkeit der freien Base in diesen Lösungsmitteln selbstverständlich ist, nichts in die Lösungsmittel über. Die ausserordentlich kleinen Mengen, die Gulewitsch in den Aetherauszügen fand, dürften wohl rein mechanisch mitgerissen sein, resp. in den geringen Mengen Wasser, die diese Lösungsmittel aufzunehmen vermögen, mitgelöst enthalten gewesen sein. Mit den allgemeinen Alkaloid-Fällungsreagenzien gibt das Cholinchlorid gute Niederschläge, allerdings nur in relativ hochprozentigen

Lösungen dieses Salzes. Mengen, die wesentlich geringer sind als c. 50 mg : 100, lassen sich mit diesen Reagenzien nur noch sehr undeutlich nachweisen.

Durch dieses Verhalten ist naturgemäss der Nachweis kleiner Mengen des Cholins auf rein chemischem Wege ganz ausserordentlich erschwert. Der Weg, kleinere Mengen nachzuweisen, beruht darauf, dass man das Platin- oder Golddoppelsalz herstellt, das Lösungsmittel durch Abdunsten entfernt und dann mit den kleinen Mengen erhaltener Substanz auf mikrochemischem Wege die Reaktion anstellt. Mit 0,5—1 % Lösungen erhält man deutlich Niederschläge mit folgenden Reagenzien:

Phosphorwolframsäure: Kristallinisch, Nädelchen, weiss bis hellgelblich.

Phosphormolybdensäure: Kristallinisch, Nädelchen und Täfelchen, weiss.

Kaliumwismuthjodid: Amorpher, brauner Niederschlag.

Kaliumcadmiumjodid: Nur aus Lösungen, die über 1,5 % Cholinsalz enthalten; schöne Prismen, weiss.

Kaliumquecksilberjodid: Nur aus Lösungen, die über 1 % enthalten; schöne Prismen, weiss.

Jodjodkalium: Braune, haeminähnliche Kriställchen, die sehr leicht zu braunen öligen Tröpfchen zerfallen.

Quecksilberchlorid: Weisse Prismen.

Goldchlorid: (25 %ige Lösung): Schöne sternförmige Drüsen, leuchtend gelb.

Gerbsäure: Nur aus absolut neutralen Lösungen; amorpher weisser Niederschlag.

Platinchlorid[1]): Nur aus absolut alkoholischer Lösung; meistens kleine Oktaeder, rötlichgelb.

Nessler'sches Reagenz: Nur aus Lösungen über 2 %; weisse Prismen.

Rohrbach'sche Lösung (Bariumquecksilberjodid): Weisse Prismen.

Keinen deutlichen Niederschlag, auch aus sehr hochprozentigen Lösungen, konnte ich in Uebereinstimmung mit anderen Autoren erhalten mit:

Kaliumzinkjodid,

Pikrinsäure,

Brom,

[1]) Genaueres über das Platindoppelsalz siehe weiter unten.

Quecksilberzyanid,

Platinchlorid in Substanz oder in wässeriger Lösung.

Die Tatsache, dass Nessler'sches Reagenz und Rohrbach'sche Lösung das Cholin zu fällen vermögen, ist in der Literatur meines Wissens bisher noch nicht erwähnt, ist aber nicht wunderbar, da sich in beiden Fällen wohl das Quecksilberdoppelsalz bildet. Ueber die Fällung mit Gerbsäure herrschen in der Literatur verschiedene Angaben, die von Gulewitsch aufgeklärt sind. Brieger hatte angegeben, dass Gerbsäure keinen Niederschlag mit Cholinchlorid gibt. Diese Angabe ist auf einen Fehler der Technik zurückzuführen, indem er nicht beobachtete, dass aus schwachsauren oder schwachalkalischen Lösungen keine Fällung stattfindet, sondern lediglich aus absolut neutralen, so dass selbst ein geringer Ueberschuss von Gerbsäure den entstandenen Niederschlag wieder aufzulösen vermag. Beobachtet man diese Verhältnisse aber und neutralisiert gegebenenfalls mit einem kleinen Tropfen Ammoniak, (oder besser noch mit feuchtem Silberoxyd) so erfolgt die Ausfällung prompt. Ein ähnliches Verhalten zeigen übrigens neben dem Cholin auch andere Alkaloide, zum Beispiel diejenigen der Coniinreihe.

Farbreaktionen, wie sie den meisten Alkaloiden zukommen, sind von dem Cholin einstweilen so gut wie keine bekannt. Die einzige ist die von Rosenheim beschriebene Farbreaktion mit Alloxanlösung. Ein paar Tropfen Cholinlösung mit Alloxanlösung, vorsichtig zur Trockne eingedampft, hinterlassen einen roten Rückstand, der bei Zusatz von Natronlauge oder Barytwasser eine blauviolette Farbe annimmt. Hingegen ist diese Farbreaktion keineswegs irgendwie charakteristisch für Cholin, sondern kann höchstens nur dazu verwandt werden, den Beweis, dass in der zu untersuchenden Substanz Cholin vorliegt, zu bekräftigen.

Von besonderem Interesse und für den Nachweis des Cholins von besonderer Wichtigkeit sind die Doppelsalzverbindungen mit Quecksilberchlorid, Goldchlorid und Platinchlorid.

Das Platinchloriddoppelsalz besitzt die Formel:

$$(Cl\,NC_2\,H_4\,OH\,(CH_3)_3)_2 + Pt\,Cl_4$$

Bezüglich seiner Kristalle verhält es sich polymorph. Nach verschiedenen Angaben kommt es vor in Kristallen von rhombischen Blättchen und Tafeln, ausserdem in Nadeln und Oktaedern. Ich selbst habe es aus alkoholischen Lösungen stets in Form von Oktaedern, aus wässerigen Lösungen meist in Form von Tafeln

sich abscheiden sehen. Die Kristalle sind von schöner orangeroter Farbe und sollen nach Angabe von Brieger beim Reiben sehr leicht elektrisch werden. Das Salz ist unlöslich in absolutem Alkohol, Aether, Chloroform und Benzol, färbt 80%igen Alkohol deutlich gelbrot und ist in Alkohol von niedrigerer Konzentration in beträchtlichen Mengen löslich. In Wasser ist es ziemlich gut löslich, bei 21° C. lösen sich 17,19 Teile Salz in 100 Teilen Wasser auf. Das Cholinplatinchlorid hat die sehr unangenehme Eigenschaft, die beim Isolieren des Cholins aus organischen Massen oft ausserordentlich störend wirkt, dass es zwar in reinem Zustande in Alkohol unlöslich ist, dass es aber eine ziemlich grosse Löslichkeit besitzt, solange es nicht absolut rein ist. Diese Erscheinung hat nichts Wunderbares an sich, sondern wir begegnen ihr ziemlich oft auch bei anderen Körpern. Ueber den Kristallwassergehalt der Kristalle des Cholinplatinchlorids existieren verschiedene Angaben. Von manchen Autoren (Babo und Hirschbrunn) werden ihm 2 Moleküle Kristallwasser, von anderen (Jahns) 1 Molekül zugeschrieben. Bei Brieger findet sich die Angabe, dass das Cholinplatinchlorid, wenn es über Schwefelsäure getrocknet ist, noch etwas Wasser enthält, das erst bei 110° C. entweicht. Gulewitsch gibt an, dass die prismatischen Kristalle völlig wasserfrei sind. Der Schmelzpunkt des Cholinplatinchlorids ist durchaus inkonstant. Nach Jahns 225° C., nach Bode 233—234° C., nach Schmidt 232—241° C. Letztere Angabe findet sich auch in Beilsteins Handbuch der organischen Chemie. Gulewitsch fand ihn im Bereich von 209—218° C. Ich selbst fand ihn äusserst verschieden im Bereich von zirka 210 bis über 230° C., je nach der Art des Erwärmens. Beim sehr schnellen Erwärmen fand ich ihn tiefer liegend, um 210° C., bei sehr langsamem Erwärmen konnte die Temperatur ziemlich hoch hinaufgetrieben werden. Das Schmelzen tritt unter Zersetzung der Substanz ein. Aus den Angaben erhellt, dass, wie auch schon Gulewitsch bemerkt, der Schmelzpunkt des Cholinplatinchlorids durchaus uncharakteristisch ist. Wie alle Cholinsalze zeigt auch das Cholinplatinchlorid sehr schön das Phänomen der Doppeltbrechung. Bezüglich der kristallographischen Messungen der Cholinplatinchloridkristalle verweise ich auf die sehr genauen Angaben von Vernadsky in der Arbeit von Gulewitsch. Erwähnt sei noch, dass man aus einer absolut alkoholischen Lösung mit einer konzentrierten alkoholischen Lösung von Platinchlorid das Cholinchlorid quantitativ ausfällen kann, was

für die Isolierung des Cholins von grosser Wichtigkeit ist. Nach Berechnung enthält das Cholinplatinchlorid 31,64% Platin. Einige Platinbestimmungen, die ich mit von mir selbst dargestelltem Cholinplatinchlorid ausführte, um mich von der Reinheit meiner Substanz zu überzeugen, ergaben mir 31,78% und 31,74% Platin.

Ein anderes sehr wichtiges Doppelsalz des Cholins ist das Cholingoldchlorid von der Formel:

$$Cl\,N\,(CH_3)_3\,C_2\,H_4\,OH + An\,Cl_3$$

Dieses kristallisiert in sehr schönen Nadeln, die zu sternförmigen Drüsen vereinigt sind. Brieger gibt an, dass er das Golddoppelsalz aus dem Cholin des Mutterkorns in Würfeln bekommen habe, die beim Umkristallisieren wieder ihre gewöhnliche Form annahmen. Gulewitsch gibt an, eine tafelförmige Modifikation beim Kristallisieren aus einer gesättigten heissen wässerigen Lösung unter dem Mikroskop beobachtet zu haben. Das Golddoppelsalz ist in heissem Wasser und in heissem Alkohol ziemlich gut löslich, in kaltem Wasser sehr schwer, fast garnicht. In Aether, Benzol, Chloroform ist es unlöslich Aus den heissgesättigten Lösungen kristallisiert es beim Erkalten in Nadeln aus. Nach Gulewitsch lösen bei 23,5° C. 100 Teile Wasser 1,49 Teile Salz, bei 21° C. 1,33 Teile Salz. Kristallwasser enthält das Salz keines. Der Schmelzpunkt ist wesentlich konstanter als bei dem Platindoppelsalz. Nach Gulewitsch schmilzt es im Bereich von 241°—253° C., nach Jahns bei 244°—245° C., nach Brieger bei 245°—253° C. Ich selbst fand ihn in den meisten Fällen um 250° C. liegend, sehr selten tiefer. Das Salz schmilzt, indem es sich nur in geringem Grade zersetzt, zu einer rötlichen Flüssigkeit. Die Differenz in den Schmelzpunkten ist wohl, ebenso wie beim Platinchloriddoppelsalz, durch den Grad der bei dem Schmelzen eintretenden Zersetzung bedingt. Die Goldchloriddoppelsalze zeigen ganz besonders schön das Phänomen der Doppeltbrechung.

Ein anderes Doppelsalz von Wichtigkeit ist das Quecksilberdoppelsalz von der Formel:

$$Cl\,N\,(CH_3)_3\,C_2\,H_4\,OH + 6\,H_g\,Cl_2.$$

Dieses Salz, das sehr gut haltbar ist und sich beim Aufbewahren sehr wenig verändert, eignet sich besonders gut wegen der Billigkeit des Quecksilberchlorids dazu Cholinvorräte in dieser Form aufzubewahren. Es kristallisiert selten in Nadeln, meistens in kleinen, undurchsichtigen Aggregatkristallen aus kleinen pris-

matischen Komponenten von ziemlich uncharakteristischer Form. Nach Gulewitsch lösen sich bei 24,5° C. 1,77 Teile Salz in 100 Wasser. Nach Briegers Angaben ist das Salz selbst in heissem Wasser ausserordentlich schwer löslich. Wie ich selbst fand, vermag man in heissem Wasser ziemlich grosse Mengen des Salzes aufzulösen, approximativ entsprechend den Angaben von Gulewitsch. Beim Erkalten scheidet sich das Salz nur ausserordentlich langsam aus der Lösung ab, so dass nach 24 Stunden mitunter noch nicht alles Salz abgeschieden ist. Um es aus alkoholischen Lösungen auszufällen, muss man nach Gulewitsch und Bocklisch einen grossen Ueberschuss Quecksilberchlorid verwenden. Unterlässt man dies, so bleibt sehr leicht Cholin in der Lösung. Ausserdem fällt es auch nicht quantitativ aus, wenn das Salz nicht chemisch rein ist, ähnlich wie das Platinchlorid. Der Schmelzpunkt ist nach meinen Untersuchungen uncharakteristisch. Gulewitsch gibt an, dass Quecksilberchloriddoppelsalz bei 100° C. beständig an Gewicht verliert, und dass es bei 249°—251° zu einer braunen Flüssigkeit schmolz. Kristallwasser enthält die Verbindung nicht. Die Substanz zeigt nur in geringem Grade das Phänomen der Doppeltbrechung.

Nach Gulewitsch existiert vielleicht neben dem Doppelsalz mit 6 Molekülen $H_g\ Cl_2$ noch ein anderes, dem Neurinquecksilberdoppelsalz entsprechendes, mit einem Molekül $H_g\ Cl_2$. Sichergestellt ist aber diese Verbindung nicht.

Von Doppelsalzverbindungen erwähnt Gulewitsch noch eine wenig untersuchte mit Zinkchlorid, die deshalb interessant ist, weil bei einer Fällung des Cholins mit Zink neben dem Cholin noch das Kreatinin als Kreatininzinkchlorid mitgefällt wird. Von dieser letzteren Verbindung ist hingegen das Cholinzinkchlorid sehr leicht im Mikroskop zu unterscheiden, da es in prismatischen Kristallen sich ausscheidet, während das Kreatininzinkchlorid bekanntlich in kugelförmigen Drüsen kristallisiert.

Das Cholin vermag natürlich mit allen Säuren Salze zu bilden. Von Interesse ist das Cholinpikrat:

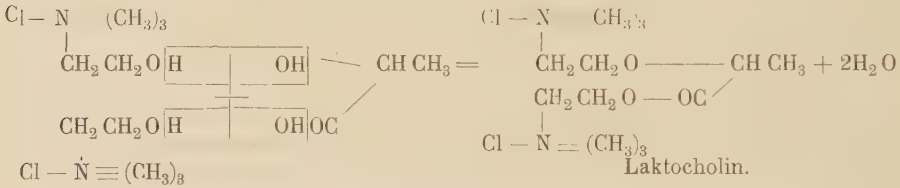
$$\underset{\text{Pikrinsäure}}{C_6H_2(NO_2)_3OH} + \underset{\text{Cholin}}{OH\,N(CH_3)_3C_2H_4OH} = \underbrace{C_6H_2(NO_2)_3-O-N(CH_3)_3C_2H_4OH}_{\text{Cholinpikrat}} + H_2O$$

Dieses stellt ein in Wasser leicht, in Alkohol noch leichter lösliches Salz dar, das in langen, breiten Nadeln kristallisiert. Ein ähnliches Salz kann man mit Pikrolonsäure erhalten. Sehr interessant ist das Verhalten des Cholins gegenüber konzentrierter

Schwefelsäure. Die Umsetzung vollzieht sich nach folgender Gleichung:

$$\begin{matrix} N\,(CH_3)_3\,C_2\,H_4\,OH \\ | \\ Cl \end{matrix} + \begin{matrix} OH \\ | \\ OH \end{matrix} - SO_2 = \begin{matrix} N\,(CH_3)_3\,C_2\,H_4\,OSO_2 \\ | \\ O \end{matrix} + HCl + H_2O$$

Dieses Salz ist im Wasser sehr schwer löslich und zeigt sonst keine Besonderheiten. Interessant ist nur, dass die konzentrierte Schwefelsäure den Komplex des Cholins nicht zu zerspalten vermag. Eine Verbindung von geringer Bedeutung ist das milchsaure Salz des Cholins, dem wir bei späteren Experimenten noch begegnen werden. Beim Kochen von Cholin mit Milchsäure bildet sich eine eigenartige Verbindung, das Laktocholin, in dem 2 Moleküle Cholin in eine esterartige Verbindung mit der Milchsäure eintreten, nach folgender Gleichung:



Laktocholin.

Eine andere esterartige Verbindung, die auch noch eine Rolle spielt, ist das Acetylcholin und Benzoylcholin. Beide entstehen in Form des salzsauren Salzes aus Acetylchlorid bezw. Benzoylchlorid und Cholinchlorid beim Erwärmen:

$$Cl - N\,(CH_3)_3\,C_2\,H_4\,OH + Cl\,OC\,CH_3 = Cl - N\,(CH_3)_3\,C_2\,H_4\,O \cdot OC\,CH_3 + H\,Cl$$

Die korrespondierende Verbindung mit Benzoylchlorid entsteht auf gleiche Weise. Sie besitzt die Formel:

$$Cl\,N\,(CH_3)_3\,C_2\,H_4\,O \cdot CO\,C_6\,H_5.$$

Beide Verbindungen geben gut charakterisierte Gold- und Platinsalze, die ziemlich schwer löslich sind.

Andere esterartige Verbindungen, die für uns von Interesse sind, existieren nicht. Nicht unerwähnt sollen noch bleiben die Jodwasserstoff- und Bromwasserstoffverbindungen des Cholins, die im allgemeinen die gleichen Eigenschaften wie das Cholinchlorid aufzeigen. Sie sind etwas weniger zerfliesslich, dafür aber auch sehr wenig lichtbeständig.

Von grossem Interesse ist die Frage, ob das freie Cholin flüchtig ist oder nicht. Hierüber existieren Angaben in der Arbeit von Nothnagel. Beim Destillieren von Cholinchlorid mit Barium-

hydroxyd zersetzte sich das Cholin und er bekam im Destillate nur Trimethylamin. Beim Destillieren von freiem Cholin in wässeriger Lösung ging Trimethylamin, ein Aldehyd und vielleicht (nach seiner Angabe) Neurin über. Beim Destillieren von wasserfreiem Cholin hingegen fand er im Destillat Trimethylamin, ein Aldehyd (wahrscheinlich Aetylenoxyd), Cholin und vielleicht auch Neurin. Er ist nun der Meinung, dass Cholin als solches nicht in das Destillat übergegangen ist, sondern im Destillat durch Synthese aus dem Trimethylamin und dem Aldehyd (wahrscheinlich Aetylenoxyd) entstanden ist:

$$N(CH_3)_3 + C_2H_4O + H_2O = \underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{N}}(CH_3)_3C_2H_4OH$$

Bei der Zersetzung des Cholins durch Natronlauge und zu ganz geringen Teilen auch bei längerem Kochen mit Wasser zerlegt sich das Cholin in Trimethylamin und Glykol nach folgender Formel:

$$(CH_3)_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{N}}C_2H_4OH + NaOH = NaCl + (CH_3)_2N + \underset{\displaystyle CH_2OH}{\underset{|}{CH_2OH}}$$

Glykol

Dieses Glykol hat ziemlich leicht die Tendenz, ein Anhydrit zu bilden und so in das Aetylenoxyd überzugehen:

$$\begin{matrix} CH_2OH \\ | \\ CH_2OH \end{matrix} = \begin{matrix} CH_2 \\ | \\ CH_2 \end{matrix} \Big\rangle O + H_2O$$

Bariumhydroxyd spaltet Cholin nur in ganz konzentrierten Lösungen, schwache Lösungen von Cholin werden auch bei längerem Kochen nicht zerstört. Ebenso vermag Natriumalkoholat Cholinlösungen nicht zu zersetzen.

Beim Behandeln mit Salpetersäure vermag sich das Cholin zu oxydieren, indem in der Oxyaethylgruppe noch ein Wasserstoff ersetzt wird durch eine Hydroxylgruppe:

$$OH\,N(CH_3)_3CH_2CH_2OH + O = OH\,N(CH_3)_3CH_2CH(OH)_2$$

Dieser Körper stellt das Muskarin dar. Bei weitergehender Oxydation z. B. mit Silberoxyd oder nach Liebreich mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat lässt sich das Cholin wahrscheinlich über das Muskarin hinweg in Betain überführen:

$$\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{N}}(CH_3)_3CH_2CH_2OH + 2O = \underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{N}}(CH_3)_3CH_2COOH + H_2O$$

Vielfach ventiliert ist die Frage, ob sich aus dem Cholin Neurin zu bilden vermag. Hauptsächlich von Gram ist seinerzeit die Behauptung aufgestellt worden, dass Cholin ein sehr labiler Körper wäre, der sehr leicht durch Einwirkung von Säuren, oder allein schon durch Erwärmen auf dem Wasserbad, beim Aufbewahren von verdünnten und konzentrierten wässerigen Cholinlösungen, wenn in denselben Fäulnis eingetreten war oder auch keine eingetreten war, in Neurin übergehen könnte. Bisher ist es in einwandsfreier Weise nur aus dem Cholin durch Einwirkung von rauchender Bromwasserstoff- oder Jodwasserstoffsäure erhalten worden und zwar nach folgender Formel:

$$N(CH_3)_3(C_2H_4OH)OH + 2HJ = N(CH_3)_3(C_2H_4J)J + 2H_2O$$

Daraus mit Silberoxyd:

$$N(CH_3)_3(C_2H_4J)J + Ag_2O = 2AgJ + N(CH_3)_3(C_2H_3)OH$$

Dieser Körper stellt das Neurin, die Vinylverbindung des Trimethylammoniums dar:

$$N(CH_3)_3\,CH = CH_2$$
$$|$$
$$OH$$

Diese Synthese des Neurins, die von Baeyer beschrieben worden ist, geht aber nur vor sich bei Einwirkung von konzentrierter Jodwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure und Phosphor im zugeschmolzenen Rohr bei längerer Erhitzung bei 120° - 150° C. Auf andere Weise ist exakt wenigstens noch nie bisher das Entstehen von Neurin aus Cholin nachgewiesen worden. Sehr interessant ist, wie Baeyer gezeigt hat, dass bei dem Behandeln des Neurins mit Jodwasserstoffsäure das Neurin übergeht in das jodierte Cholin:

$$\underset{\text{Neurin}}{N(CH_3)_3(C_2H_3)OH} + 2HJ = \underbrace{N(CH_3)_3(C_2H_4J)J}_{\text{jodiertes Cholin}} + H_2O$$

Diese jodierte Base kann natürlich nach der Cholinsynthese von Bode durch Silbernitrat wieder in Cholinnitrat übergeführt werden.

Beim Erhitzen mit mässig konzentrierter Schwefelsäure soll nach Weiss Trimethylamin entstehen.

Milchsäure bildet, wie wir oben sahen, mit Cholin bei längerem Kochen das Lactocholin, vermag aber entgegen der Annahme Grams, nicht Cholin in Neurin überzuführen, ebensowenig vermag dies Salzsäure, wovon ich mich selbst sehr oft überzeugen konnte,

indem ich Cholinchlorhydrat mit hochkonzentrierter Salzsäure, um diese abzudampfen, stundenlang auf dem Wasserbad erwärmte, ohne dass dabei irgendwie nennenswerte Zerstörungen oder Umwandlungen des Cholins stattgefunden hätten. Auch andere chemische Agenzien ausser der rauchenden Jodwasserstoffsäure vermögen diese Umsetzung nicht herbeizuführen, wie wir schon erwähnten.

Ob unter dem Einflusse gewisser Bakterien vielleicht diese Umsetzung stattfinden kann, soll unentschieden bleiben. Brieger hat seiner Zeit diese Vermutung ausgesprochen, sie ist dann von Gram übernommen und von vielen anderen Autoren verbreitet worden. Exakt chemisch ist diese Vermutung aber niemals bewiesen worden, sondern immer nur auf Grund der schlecht fundierten Annahme, dass Cholinlösungen beim Stehen giftiger werden, welche Erscheinung durch das Entstehen von Neurin erklärt werden könnte, ausgesprochen worden. Die einzige einigermassen sichere Angabe, dass in Cholinlösungen sich durch bakteriellen Einfluss (Heuinfus) Neurin gebildet habe, rührt von E. Schmidt her, der unter 6 Experimenten dieser Art 2 Mal ein Platinsalz isolieren konnte, das wahrscheinlich Neurinplatinchlorid darstellte. In neuerer Zeit hat Ruckert auf Anregung von E. Schmidt exakte Experimente in dieser Richtung gemacht, indem er Bouillonlösungen, die Cholin enthielten, mit dem Choleravibrio und dem Oidium lactis impfte, und dann nach einiger Zeit untersuchte, ob Neurin darin gebildet war. Die Untersuchungen fielen völlig negativ aus. Ich selbst habe 5%ige und 10%ige Lösungen, die stark mit einem Penicillum durchwuchert waren, und in denen sich ausserdem noch grüne Algen in sehr grosser Menge befanden, nachdem sie unter diesen Verhältnissen fast ein halbes Jahr lang gestanden hatten, untersucht, und konnte in ihnen nicht eine Spur Neurin nachweisen. Die Untersuchung führte ich nach dem Vorgange von Ruckert aus, indem ich aus der gereinigten Lösung das Platinchloriddoppelsalz darstellte und mit diesem mehrere Platinbestimmungen ausführte. Ich konnte mich weder von dem Vorhandensein von Trimethylamin noch von der Bildung von Neurin in meiner Lösung überzeugen. Nach Angaben von Hasebrock entsteht bei der Fäulnis von Cholin mit Kloakenschlamm Kohlendioxyd, Methan und Ammoniak. Nach der Untersuchung von Ruckert entsteht durch Einwirkung von Oidium lactis und Vibrio cholerae Kohlendioxyd, Ammoniak und Wasser.

Ehe wir auf das Vorkommen des Cholins im tierischen und pflanzlichen Organismus und auf die Isolierung desselben näher eingehen, soll mit wenigen Worten die interessante Beziehung des Cholins zu dem Morphin erwähnt werden. Das Morphin enthält nämlich das einzige Atom Stickstoff, welches es besitzt, gebunden als ein Dimethyloxyaethylamin von der Formel:

$$(CH_3)_2\,N\,C_2\,H_4\,OH$$

Diese Base kann man bei der Zersetzung des Morphinkomplexes erhalten. Mit Jodmethyl geht das Dimethyloxyaethylamin direkt in das Trimethyloxyaethylammoniumjodid d. h. Cholinjodid über.

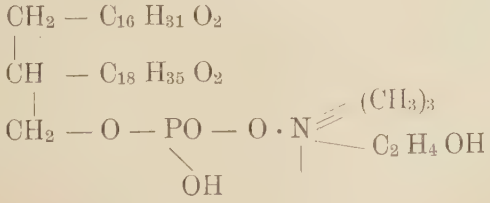
$$(CH_3)_2\,N\,C_2\,H_4\,OH + CH_3\,J = (CH_3)_3\,N\,(C_2\,H_4\,OH)\,J$$

Im Pflanzenreiche ist das Cholin ganz ausserordentlich verbreitet. Man hat es aus den verschiedensten Pflanzen isolieren können und es mit den verschiedensten Namen belegt, da man die Identität der isolierten Base mit dem Trimethyloxyaethylammoniumhydroxyd, d. h. demjenigen Körper, den wir heute allgemein als Cholin bezeichnen, nicht von vornherein erkannte. Das Cholin wurde zuerst von Babo und Hirschbrunn aus dem Sinapin, das in dem weissen Senfsamen enthalten ist, im Jahre 1852 dargestellt und von ihnen als Sinkalin bezeichnet. Strecker hatte es schon 3 Jahre vorher aus Schweinegalle dargestellt, konnte es aber nicht rein isolieren. Im Jahre 1862 stellte er es dann in reinem Zustande aus Ochsen- und Schweinegalle dar und erteilte ihm den heute allgemein gebräuchlichen Namen Cholin. Andere Synonyme für das Cholin, die zeitweise sehr gebräuchlich waren, sind Neurin und Bilineurin. Diese beiden Synonyme sind auf Briegers Vorschlag verlassen worden, da er das Wort Neurin für die Vinylbase reserviert wissen wollte. Die andern Synonyme wie Amanitin, Sinkalin, Gossypin, Nuridin etc. sind natürlich immer verlassen worden, wenn die Identität dieser Stoffe mit dem Cholin einwandsfrei bewiesen war. Nachgewiesen wurde das Cholin im Fliegenschwamm (Agaricus muscarius) von Harnack, in Boletus luridus, Amanita pantherina von Böhm, im Mutterkorn von Brieger, in Lupinen und Kürbiskeimlingen von Schulze, im Samen von Vicia sativa ebenfalls von Schulze, im Baumwollensamen von Böhm, im Hopfen und also auch im Bier von Griess und Harrow, im Samen von Trigonella foenum graecum von Jahns, in dem Sinapin der weissen Senfsamen, das beim Erhitzen mit Barytwasser in Sinapinsäure, Rodanbaryum und Cholin zerfällt,

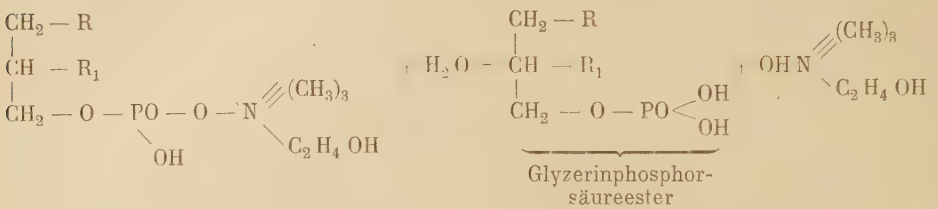
von Babo und Hirschbrunn, und in letzter Zeit von Kiesel in verschiedentlichen jungen Keimpflanzen. Wie ersichtlich, ist also das Vorkommen des Cholins im Pflanzenreiche durchaus nicht an irgendwelche bestimmten Pflanzengattungen geknüpft, sondern es kommt in den verschiedenartigsten Gattungen vor. Ausser in den eben erwähnten Pflanzen ist es noch in ganz kleinen Mengen in dem Samen folgender Pflanzen beobachtet worden: der Erbse, des Hafers, des Sesams, des Wurmsamens, der Gerste, der Linse, der Baumwolle und des Strophantus, in den Früchten der Rotbuche, der Arecanuss, in den bittern Mandeln, in der Kartoffel, in der Runkelrübe, in der Morchel und in anderen Pilzen, in Hefe, in der Rinde von Ipecacuanhawurzel, der Cascarilla, im Kalmusrhizom, in den Blättern von Belladonna, von Hyoscyamus, des Klees, von Cytisus, im Tee und noch vielen anderen Samen, Früchten und Blättern.

Im Tierkörper wurde das Cholin, wie schon erwähnt, zuerst von Strecker in der Galle gefunden, von Liebreich im Ochsenhirn, von Lohmann in der Nebennierenrinde, von Fürth und Schwarz in der Schilddrüse, von Schwarz und Lederer in der Thymus, der Milz und den Lymphdrüsen, ausserdem wurde es öfters gefunden in der Placenta, aus der ich es selbst auch darstellte. Mir selbst gelang es auch aus einem Nebennierentumor Cholin darzustellen. Ausserdem wurde es aufgefunden von Bocklisch in der Heringslake und in Leichen, die mehrere Tage alt waren, von Brieger. Ehrenberg konnte es in einer Leberwurst nachweisen, die zu einer Vergiftung geführt hatte. Ausserdem wurde es noch öfters in der Cerebrospinalflüssigkeit, hauptsächlich von Geisteskranken, aufgefunden.

Wahrscheinlich ist das Cholin, wie schon eingangs erwähnt, im Pflanzen- und Tierkörper nicht als solches vorhanden, sondern entsteht erst bei der Gewinnung des Cholins, wenn man nicht besondere Vorsichtsmassregeln trifft, durch Abspaltung aus komplizierten esterartigen Verbindungen, den sogen. Lecithinen, die sich im Tierkörper und auch im Pflanzenkörper in sehr grosser Verbreitung finden. Der Bau dieser Lecithine ist folgender:



Der Palmitinsäurerest ($C_{16}H_{31}O_2$) sowohl wie der Stearinsäurerest ($C_{18}H_{35}O_2$) kann in diesen Lecithinen durch verschiedene Säurereste, z. B. die Oelsäure, Margarinsäure etc. ersetzt sein. Bei dem Zerfall von Lecithin entsteht Glycerinphosphorsäureester und Cholin.



Diese Zersetzung tritt, wie Kutscher und Lohmann fanden, auch bei der Selbstverdauung von Pankreas und bei der Selbstfermentierung von Hefe auf. (Vielleicht kann auch nach der Annahme Staněks der Cholinrest im Lecithin durch Betain ersetzt sein: Betainlecithin).

Dieses Lecithin ist zuerst von Diakonoff aus dem Eidotter isoliert worden und aus diesem unter andern von Hoppe-Seyler Cholin dargestellt worden. Die Darstellung des Cholins aus dem Lecithin wird mangels besserer Reaktionen auf das Lecithin geradezu zum Nachweis desselben benutzt.

Sicher scheint es mir aber auf Grund meiner eigenen Erfahrungen, dass das Lecithin nicht die alleinige Quelle des Cholins bei der Gewinnung desselben aus Pflanzen- oder Tierorganismen darstellt, sondern dass sich in denselben auch präformiertes Cholin in Form von Salzen desselben vorfindet. Diese Annahme, die ich glaube durch meine Methode der Darstellung desselben aus tierischen Organen sicher beweisen zu können, ist auch, wie später gezeigt werden wird, aus rein theoretischen Gründen höchst wahrscheinlich. Zu derselben Anschauung kommt auch Staněk, der bei der Darstellung des Cholin aus verschiedenen Pflanzen fand, dass der Cholingehalt derselben weit grösser war als dem vorhandenen Lecithin entsprach. Auch Lohmann, Fürth, Lederer und Schwarz u. a. kommen aus rein theoretischen Gründen, auf die später eingegangen werden wird, zu der gleichen Annahme.

Zur Darstellung des Cholins aus tierischen Extrakten verfuhr ich folgendermassen. Ich nahm das fein zerkleinerte, natürlich möglichst frische Organ mit der doppelten Menge Alkohol auf, kochte das Gemisch auf dem Wasserbad aus und wiederholte diese Prozedur noch 1—2mal mit neuem Alkohol. Von dem Rückstande

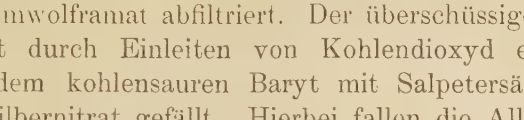
wurde abfiltriert und die Alkoholauszüge vereinigt. Das Ausziehen mit Alkohol fand bei fast neutraler Reaktion statt. Die Alkoholauszüge reagierten ebenfalls fast neutral, höchstens ganz schwach sauer. Unter diesen Umständen kann das vorhandene Lecithin nicht gespalten werden. Jetzt wurde der Alkohol bei möglichst niedriger Temperatur auf dem Wasserbade abgedampft und der wässerige Rückstand, der nötigenfalls noch mit etwas Wasser aufgenommen wurde, häufig mit Aether, dem ungefähr 3 % Alkohol zugesetzt waren, ausgeschüttelt. Auf diese Weise wurde neben dem Fett auch das Lecithin völlig aus der Lösung entfernt. Alles Cholin, was ich jetzt in dem wässerigen, von Lecithin, Fett und Cholestearin befreiten, Extrakt nachweisen konnte, musste in dem Organ präformiert vorhanden gewesen sein. Die wässerige Flüssigkeit wurde jetzt bis fast zur Trockne eingedampft und 6—8mal, je nachdem es notwendig erschien, mit absolutem Alkohol aufgenommen und die alkoholische Lösung mit hochprozentigem Platinchlorid in absolut alkoholischer Lösung gefällt; der Niederschlag abfiltriert, mit absolutem Alkohol gewaschen und in heissem Wasser gelöst. Beim Erkalten der Lösung scheiden sich für gewöhnlich ziemlich grosse Mengen von amorphen Niederschlägen ab. Diese können nicht aus Cholinplatinchlorid bestehen, da dieses Salz im Wasser ausserordentlich leicht löslich ist. Von den Niederschlägen wurde abfiltriert und das Filtrat durch Schwefelwasserstoff zersetzt. Das Filtrat von dem Schwefelwasserstoffniederschlag, das in den meisten Fällen absolut farblos, höchstens schwach gelblich gefärbt war, wurde auf dem Wasserbad vom Schwefelwasserstoff befreit und nötigenfalls ein minimales, spiegelndes Häutchen von Platin, das sich nachträglich noch ausschied, durch Filtrieren entfernt. (In diesen letzteren Fällen wurde natürlich durch nochmaliges längeres Einleiten von Schwefelwasserstoff geprüft, ob auch alles Platin ausgefällt war.) Das Filtrat wurde dann auf ein kleines Volumen, etwa 10 ccm, eingeengt und mit starker wässeriger Goldchloridlösung ausgefällt. Der entstehende Niederschlag wurde durch einmaliges Umkristallisieren aus heissem Wasser, dem ein wenig Salzsäure zugesetzt war, gereinigt. Die so erhaltene Lösung wurde in einem zugedeckten Schälchen ruhig stehen gelassen, wobei das Goldchloriddoppelsalz in schönen Drüsen, die aus Konglomeraten von Nadeln bestanden, auskristallisierte. Unter dem Mikroskop erwies sich die so erhaltene Substanz nach nochmaligem Umkristallisieren aus heissem

Wasser als frei von fremden Beimischungen. Sie gab einen Schmelzpunkt von ca. 250° C. Ein paar Körnchen des Goldchloriddoppelsalzes mit jodgesättigter Kaliumjodidlösung gaben unter dem Mikroskop sehr schöne haeminartige Kriställchen des Cholinperjodids. Der von Gold durch Schwefelwasserstoff befreite Rest gab mit Kaliumwismutjodid einen schönen rotbraunen Niederschlag, mit Alloxanlösung eingedampft, einen roten Rückstand, der sich durch Barytwasser blauviolett umfärbte und mit dem Stanëkschen Kaliumtrijodid einen braunen Niederschlag, der sowohl in Sodalösung wie in Borax und Kaliumbikarbonatlösung entstand. Somit war das Vorhandensein von Cholin nachgewiesen. Mit dieser Methode gelang es mir z. B. in einem Kilogramm frischen, durch Operation entfernten Nebennierentumors ca. 100 mg Cholingoldchlorid nachzuweisen, ebenso etwas weniger aus einem Kilogramm ganz frischer Placenta. Die quantitativen Werte fallen naturgemäss etwas zu klein aus, und ich kann bei der ganzen Methode des Arbeitens keinen Anspruch auf absolute quantitative Genauigkeit erheben.

Zur Darstellung von präformiertem Cholin aus Organextrakten verfahren Schwarz und Lederer sehr ähnlich wie ich, nur stellen sie die ersten Auszüge aus dem Organbrei nicht wie ich mit Alkohol sondern durch Auskochen mit wässeriger essigsaurer Lösung dar. Wenn auch bei dieser Methode das Lecithin nur in sehr geringem Masse eventuell gespalten wird, so besteht doch immerhin für mein Empfinden, da die gewonnenen Mengen von Cholin überhaupt sehr klein sind, das Bedenken, dass mindestens ein Teil desselben bei dieser Prozedur aus Lecithin entsteht.

Die Methode, nach der Lohmann aus der Nebennierenrinde das Cholin entfernte, ist die von Kutscher angegebene Anleitung zur Aufteilung von Organextrakten. Diese ziemlich komplizierte Methode möchte ich hier nur in Kürze anführen: Das angesäuerte wässerige Extrakt wird zunächst mit Tannin gefällt. In diesen Niederschlag geht natürlich das Cholin nicht mit über, da es nur aus absolut neutralen Lösungen ausfällt. Das Ausfällen dient dazu, um Eiweissfett etc. aus dem Extrakte zu entfernen. Aus dem Filtrat wird das überschüssige Tannin mit Baryt gefällt, der Niederschlag abfiltriert und im Filtrate der überschüssige Baryt mit Schwefelsäure entfernt. In dem Filtrate hiervon wird die überschüssige Schwefelsäure mit Bleioxyd entfernt. Jetzt wird das fast neutral reagierende Gemisch auf dem Wasserbade eingeengt,

mit Schwefelsäure bis zur deutlich sauren Reaktion angesäuert und dann mit Phosphorwolframsäure gefällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und in einer Reibschale mit Baryt in Substanz zerlegt, dann mit etwas Wasser aufgenommen und von dem Baryumwolframat abfiltriert. Der überschüssige Baryt wird in dem Filtrat durch Einleiten von Kohlendioxyd entfernt, das Filtrat von dem kohlensauren Baryt mit Salpetersäure angesäuert und mit Silbernitrat gefällt. Hierbei fallen die Alloxurbasen aus. Das Filtrat hiervon wird mit Baryt gefällt, wodurch die Argininfraktion abgeschieden wird. (Arginin ist ein Zerfallsprodukt des Pflanzen- und tierischen Eiweisses von der Formel:



In dem Filtrate hiervon wird das überschüssige Baryum und Silber durch Schwefelsäure und Salzsäure entfernt. Das Filtrat von dem Baryumsulphat und dem Silberchlorid wird wieder mit Phosphorwolframsäure gefällt, der dabei entstehende Niederschlag mit Baryt zersetzt, das Baryum in dem Filtrat durch Kohlensäure entfernt, das Filtrat hiervon mit etwas stark verdünnter Salzsäure aufgenommen, bis fast zur Trockne auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand mehrfach mit Alkohol aufgenommen. Aus dem alkoholischen Filtrat von den Rückständen, die sich bei dem Aufnehmen mit Alkohol ergeben und die rein anorganischer Natur sind, können die Basen der Cholinreihe als Platinchlorid- oder Goldchloriddoppelsalze isoliert werden. Beim Bearbeiten von Nebennieren nach diesem Verfahren fand Lohmann, dass das Adrenalin verloren ging, wahrscheinlich fiel es bei der ersten Phosphorwolframsäurefällung mit aus.

Zur Trennung von Cholin und dem nahe verwandten Betain, mit dem das Cholin zusammen oft in pflanzlichen Extrakten vorkommt, ist von Staněk das Kaliumtrijodid angegeben worden. Früher konnte man nur die Trennung durch die relativ geringe Löslichkeit des Betainchlorhydrats und die relativ grosse des Cholinchlorhydrats in absolutem Alkohol benutzen. Das Kaliumtrijodid vermag ausschliesslich aus saurer Lösung das Betainchlorhydrat auszufällen, während das Cholinchlorhydrat aus sauren,

neutralen und sogar schwach alkalischen (Soda, Borax, Kaliumbikarbonat in 5%iger Lösung) Lösungen ausfällt.

Zur Trennung von Neurin und Cholin benutzt man die grosse Löslichkeit des Platinchloriddoppelsalzes des Cholins gegenüber der sehr geringen Löslichkeit des Neurinplatinchlorids in Wasser.

Zur Trennung des Cholins von dem Trigonellin benutzte Jahns die Eigenschaft des Trigonellins, nur aus saurer (schwefelsaurer) Lösung mit Quecksilberjodidjodkalium zu fallen, während Cholin auch aus neutraler Lösung fällt.

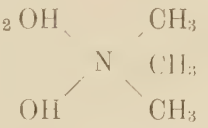
Zur Isolierung des Cholins aus dem Lecithin kann man das Lecithin mit Baryt verseifen und in dem Filtrat von den Barytseifen nach Reinigung von Baryum etc. das Cholin z. B. mit Quecksilberchlorid ausfällen. Einfacher kann man es auch so machen, dass man das Lecithin mit Säure verseift, die in Wasser unlöslichen Fettsäuren nach Erkalten der Lösung abfiltriert und nun in dem Filtrate das Cholin isoliert.

Dieses sind die Methoden, die wir benutzen müssen, um das Cholin aus organischen Gemischen zu isolieren. Eine einfachere Methode, wie sie für die meisten Alkaloide in den Isolierungsverfahren nach Stas-Otto und Dragendorff existiert, gibt es für das Cholin, das als freie Base sowohl wie als Salz in Aether und anderen Lösungsmitteln, die sich mit Wasser nicht mischen, absolut unlöslich ist, und daher nicht ausgeschüttelt werden kann, nicht. Daher sind wir zu seiner Isolierung auf die vorstehenden, recht komplizierten Methoden, die natürlich immer adhoc der Substanz, aus der die Isolierung stattfinden soll, angepasst werden müssen, angewiesen.

Bevor wir auf die physiologischen Wirkungen des Cholins auf den tierischen Organismus, über die in dem zweiten Teile dieser Arbeit gehandelt werden soll, näher eingehen, ist natürlich erst zu entscheiden, ob dem Cholin, resp. den Salzen desselben überhaupt eine physiologische Wirkung zukommt, ob es einen für den Organismus nicht indifferenten Stoff, ein Gift, darstellt. Diese Frage lässt sich selbstverständlich im Groben dadurch lösen, dass man es einem Tiere per os oder subkutan beibringt und dann die eintretenden Wirkungen studiert, resp. sich davon überzeugt, ob überhaupt Einwirkungen eintreten, oder ob diese gänzlich ausbleiben. Verfährt man nach dieser Methode, so muss man dem Tier, wie wir später noch genauer sehen werden, sehr grosse Mengen der Substanz subkutan einverleiben, ehe man eine

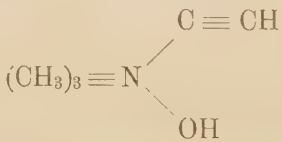
deutliche Wirkung bekommt, wodurch sich die häufig in der Literatur gemachte Angabe, dass Cholin ein ungiftiger Körper sei, erklärt. Ungiftig ist das Cholin gewiss nicht, denn es ist unmöglich, einen Körper als ungiftig zu bezeichnen, der, wenn auch nur in ziemlich grosser Menge in Form eines neutralen, nicht auf grob chemischem Wege wirksamen Salzes, einen tierischen Organismus schwer zu vergiften, ja sogar zu töten vermag. Dieser Annahme ist auch schon von sehr vielen Seiten entgegengetreten worden, zuerst wohl von Brieger und Böhm, nachher noch von sehr vielen anderen Autoren.

Wenn man nach dem Vorgange von Siegmund Fränkel die Konstitutionsformel des Cholins



betrachtet, so findet man, dass der Körper eine quaternäre Ammoniumbase darstellt. Quaternäre Ammoniumbasen aber scheinen eine typische Wirkung auf die intramuskulären Nervenendigungen auszuüben, wie sie katexochen dem Curare, dessen wirksames Prinzip auch eine quaternäre Ammoniumverbindung darstellt, zukommt. So gelingt es z. B. aus dem unwirksamen Trimethylamin durch Jodmethyl das Tetramethylammoniumjodid darzustellen, welches typische Curarewirkung hat. Dasselbe kann man naturgemäss auch mit Alkaloiden, z. B. dem Piperidin, dem Atropin, Strychnin, Brucin, Morphin etc., welche ihren Stickstoff in tertiärer Bindung enthalten, vornehmen, und aus ihnen durch Methylierung Substanzen erhalten, die deutliche Curarewirkung aufweisen. Nun zeigt aber unser Cholin, ähnlich wie die ihm sehr nahe verwandten ausserordentlich giftigen Körper Muskarin und Neurin, diese Curarewirkung nur sehr schwach, so dass sie bisher ziemlich ganz übersehen worden ist. Nur Böhm gibt an, dass synthetisches Muskarin beim Frosch schon in geringer Menge Curarewirkung auslösen kann, was genuines nicht tut. Sie lässt sich, allerdings nur sehr schwach und nur durch ziemlich komplizierte Versuchsanordnungen, wie ich fand, und wie ich später beschreiben werde, nachweisen. Diese merkwürdige Eigenschaft, dass die Stoffe der Cholin-Neurin-Muskarinreihe das anscheinend so feststehende Gesetz der Curarewirkung der Ammoniumbasen

durchbrechen und diese Eigenschaft entweder garnicht oder nur in Rudimenten aufweisen, ist natürlich sehr schwer zu erklären. Vielleicht beruht sie auf dem Eintritt des Hydroxyls in die Aethylgruppe, so dass der Curarewirkung eine reizende Wirkung des Hydroxyls resp. der Hydroxyle auf die peripheren Endigungen der Nerven in den Sekretionsorganen und den unwillkürlichen Muskeln entgegentritt und diese verdeckt. So finden wir in der Tat, dass, wie wir später noch sehen werden, in den sekretorischen und unwillkürlichen motorischen Nerven bei Vergiftungen mit Körpern dieser Reihe eine Erregung auftritt, welche der lähmenden Wirkung des Atropins auf die gleichen Organe absolut entgegengesetzt ist. Die Giftwirkungen der Substanz beruhen aber nicht auf dieser Hydroxylgruppe, wie daraus erhellt, dass das Neurin, ebenso wie das Isoamyltrimethylammoniumchlorid und das Valeryltrimethylammoniumchlorid, welche alle drei überhaupt keine Hydroxylgruppe besitzen, physiologisch in ähnlicher Weise wirken. Die grössere Giftigkeit des Neurins gegenüber dem Cholin erklärt sich durch das Vorhandensein der doppelten Bindung in der Vinylgruppe. Doppelte Bindungen sind einfachen Bindungen gegenüber im allgemeinen giftiger als diese, und Dreifach-Bindungen wiederum giftiger als Doppelt-Bindungen, so dass z. B. das Acethylentrimethylammoniumhydroxyd



giftiger ist als das Neurin (Vinyltrimethylammoniumhydroxyd).

Der Unterschied in der Wirksamkeit des synthetischen Muskarins, das man aus Oxydation von Cholin oder nach Berlinerblau und E. Fischer aus Monochloracetal und Trimethylamin erhalten kann, gegenüber dem genuinen Präparate aus Fliegenpilzen ist noch unaufgeklärt und beruht vielleicht auf einer unbekannten stereochemischen Verschiedenheit zwischen beiden. Diese Tatsache der verschiedenen Wirksamkeit des synthetischen und genuinen Muskarins veranlasste mich zu prüfen, ob ein ähnliches Verhältnis vielleicht auch bei dem Cholin vorhanden wäre. Ich konnte mich indessen davon überzeugen, dass dies beim Cholin durchaus nicht der Fall ist, sondern dass sich das synthetische Präparat genau so wie das genuine verhält.

Die Giftigkeit des Cholins ist eine ziemlich geringe. Die tötliche Dosis beträgt nach Brieger 0,5 g per kg Tier für das Kaninchen. In der Literatur ist sehr oft angegeben, dass die Katze viel empfindlicher gegenüber Cholin ist als andere Tiere, die zur Untersuchung benutzt wurden, so von Böhm. Dieser fand folgende Resultate: Ein Kaninchen von 1,82 kg vertrug 0,2 g Cholinchlorhydrat, ohne dass irgend welche Erscheinungen auftraten. Ein Kaninchen von 1,68 kg bekam nach 0,4 g Cholinchlorhydrat nur etwas Salivation, die sich in Lecken und Kauen dokumentierte, blieb aber sonst normal. Ein Tier von 2,33 kg bekam nach 0,7 g Cholinchlorhydrat 10 Minuten später Salivation, Entleerung von Harn und geformtem Kot, 20 Minuten später hatte die Salivation aufgehört, nur ging noch ziemlich oft Kot ab, allmählich aber erholte sich das Tier vollkommen. Viel stürmischer waren die Erscheinungen bei der Katze. Ein grosses Tier bekam nach 0,3 g Cholinchlorhydrat schon nach 2 Minuten eine kräftige Salivation, nach 5 Minuten legte es sich auf die Seite und gab viel dünnflüssigen Kot von sich, nach 8 Minuten war eine totale Paralyse vorhanden, die Atmung war nach seinen Angaben ungestört; nach 12 Minuten waren die Pupillen stark erweitert, die Paralyse bestand noch; nach einer $^1/_2$ Stunde erholte sich das Tier wieder. Eine andere Katze von 2,47 kg Gewicht starb nach 0,5 g Cholinchlorhydrat in 8 Minuten; die Erscheinungen waren dieselben wie bei dem vorigen Tiere. Auch Lohmann gibt an, dass die Katze viel empfindlicher ist als das Kaninchen. Ich selbst habe an zahlreichen Tieren Vergiftungen mit Cholinchlorhydrat vorgenommen, über die ich am Schluss dieser Abhandlung noch genauer berichten werde. Ich fand, dass man eine Katze mit 0,4—0,5 g Cholinchlorhydrat per kg Tier mit Sicherheit tötlich vergiften kann. Ungefähr ebensoviel braucht man, um einen Igel zu vergiften. Für Meerschweinchen und Kaninchen braucht man etwas mehr, als Minimum jedenfalls 0,5 g, welche Menge sich mit der von Brieger angegebenen ungefähr deckt. Ich habe den Eindruck, dass das Cholin auf Katzen vor allem viel schneller einwirkt als auf Kaninchen, und dass ganz allgemein, wenn der Tod durch Cholin nicht innerhalb der ersten 10 Minuten eintritt, das Tier sich fast immer wieder erholt. In gewisser Uebereinstimmung hiermit würde die Annahme von Wood stehen, der angibt, dass Tiere Mengen, die über die letale Dosis hinausgehen, gut vertragen, wenn man künstliche Atmung unterhält. Voraussetzung

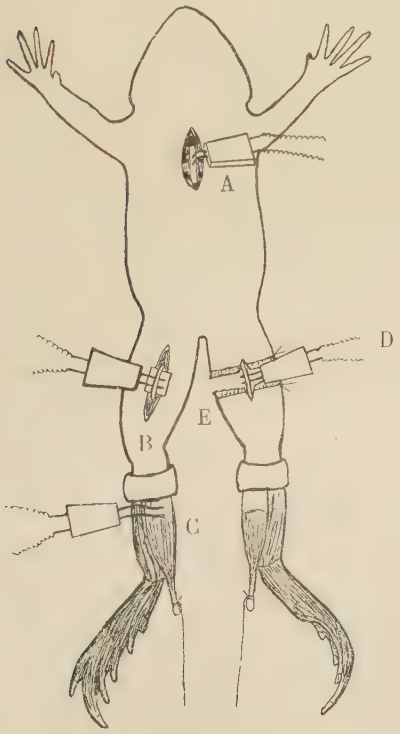
für die Richtigkeit dieser Annahme ist natürlich, dass der Tod durch Lähmung des Atemzentrums eintritt. Auf Frösche wirkt das Cholin auch ein, aber gesunde und vor allen Dingen frische Frösche erholen sich noch innerhalb 1—2er Tage selbst nach Mengen von 0,1 g Cholin pro Frosch. Die Erscheinungen, die auftreten, sind ein Zappeln und Zittern und eventl. nach grösseren Mengen eine Paralyse. Sehr oft konnte ich bemerken, dass die Frösche sehr viel Luft schluckten, so dass sie ganz unförmig aufgeblasen wurden. Vielleicht beruht dies auf einer Paralyse des Atemzentrums. Bei den sehr vielen Fröschen, welche ich mit Cholin vergiftete, konnte ich eine deutliche Curarewirkung nicht nachweisen. Um diese nachzuweisen, bedurfte es einer ziemlich komplizierten physiologischen Versuchsanordnung, auf die ich sogleich näher eingehen werde. Hingegen gelang es mir regelmässig mit Cholin bei Kröten eine sehr ausgesprochene Curarewirkung zu erzielen. Auch auf andere niedere Tiere vermag das Cholin Giftwirkungen auszuüben. So starben Daphnien in Lösungen von Cholin, die 0,025 g des salzsauren Salzes in 10 ccm Leitungswasser enthielten. Bei kleineren Mengen waren die Erscheinungen nicht sehr deutlich. Selbstverständlich wurden Kontrollexperimente mit gewöhnlichem Leitungswasser angestellt.

Fassen wir nun die Symptome der Cholinvergiftung in kurzem zusammen, so finden wir ziemliche Aehnlichkeiten mit der Muskarinvergiftung. Ein starker Speichelfluss, eine starke Erregung der Peristaltik, die sich in der Entleerung von dünnflüssigem Kote dokumentiert, Konvulsionen, die kurz vor dem Tode auftreten, nach sehr häufig vorhergegangener Lähmung. Bezüglich der Pupillen fand ich keinen konstanten Befund; meistens trat eine Mydriasis auf, die ich hauptsächlich bei Katzen deutlich beobachten konnte. Eine Herzwirkung im Sinne des Muskarins konnte ich weder am Säugetier noch am Frosch, noch in einer ganzen Reihe von Experimenten am ausgeschnittenen Froschherz mit dem William'schen Apparate nachweisen. (Belege hierfür folgen am Schluss). Ich befinde mich bezüglich dieser Annahme in Uebereinstimmung mit Böhm, dem es ebenfalls nicht gelang mit Sicherheit eine Herzwirkung des Cholins nachzuweisen. Jedenfalls gelang es mir in keinem der Experimente den ev. eingetretenen Stillstand des Herzens in Diastole nach langer Dauer des Experimentes durch Atropin zu paralysieren; trotzdem war die muskuläre Erregbarkeit des Herzens nicht erloschen wie die kräftige

Kontraktion nach Einführung von Baryumchloridlösung bewies. Es ist hierbei natürlich gleichgültig, ob man annimmt, dass die Muskarinwirkung auf das Herz eine reine Lähmung des Herzmuskels, wie Straub annimmt, darstellt, oder ob sie in einer Reizung der Vagusendigungen besteht. In beiden Fällen würde sie durch Atropin paralysiert werden müssen. Bezüglich der Curarewirkung fand ich eine solche bei Säugetieren, die an Cholinvergiftung gestorben waren, nicht. Es wurde in der Weise das Experiment angestellt, dass sogleich nach eingetretenem Tode durch schnelle Durchtrennung der Haut und der Glutealmuskulatur der N. ischiaticus freigelegt wurde und dann mit faradischem Strome gereizt. Ich fand niemals eine Curarewirkung, sondern die Muskulatur des Unterschenkels sprach auf die Reizung prompt an.

Bei der Kröte wurde nach eingetretener Paralyse der N. ischiaticus frei gelegt und gereizt, wobei sich immer eine deutliche Curarewirkung, mindestens aber eine sehr deutliche Herabsetzung der Erregbarkeit, nachweisen liess.

Beim Frosch musste ein komplizierterer Weg eingeschlagen werden, um die Herabsetzung der Erregbarkeit des intramuskulären Nervenapparates zu dokumentieren. Besser als durch eine lange Beschreibung lässt sich das Verfahren an Hand beifolgender kleiner Skizze erklären.



Bei A ist das Rückenmark freigelegt, bei B der N. ischiaticus auf der linken Seite, bei C der M. gastrocnemius links. Bei E ist der Oberschenkel, nachdem der Nerv frei präpariert und hochgehoben ist, mit einer doppelten Ligatur fest abgeschnürt und dann zwischen den Ligaturen durchgeschnitten. Bei A, B, C, D liegen Elektroden am Rückenmark, N. ischiaticus links, M. gastrocnemius links und N. ischiaticus rechts.

Die Reizung erfolgt mit galvanischem Induktionsstrom von

2 Schlitteninduktionsapparaten aus, in denen der Wagnersche Hammer abgestellt war. A, B und D wurden von einem, C von dem anderen Induktionsapparat aus gereizt. Die dazu nötige, ziemlich komplizierte Schaltung, die durch Einschalten einer Wippe und zweier Schlüssel hergestellt wurde, an dieser Stelle genauer zu erklären, würde zu weit führen. Die Reizung wurde an den 4 Organen alle 2 Minuten vorgenommen und an einem Kymographion die Ausschläge angezeichnet. Tritt an diesem Präparat nach Injektion von Cholin Curarewirkung ein, so muss sich folgendes ergeben: Bei Reizung von A muss links der M. gastrocnemius zucken, da er durch die Durchschneidung des linken Oberschenkels völlig ausgeschaltet ist und nur noch durch den Nerven mit dem Rückenmark zusammenhängt. Der M. gastrocnemius rechts, der bei dem unvergifteten Präparat natürlich auch mit zucken muss, zuckt bei eingetretener Curarewirkung nicht mehr, da die Leitung durch Lähmung der intramuskulären Endorgane im linken M. gastrocnemius unterbrochen ist. Bei Reizung von B zuckt der M. gastrocnemius links aus gleichem Grunde auch nicht mehr. Bei Reizung von C tritt auch bei eingetretener Curarewirkung durch die direkte Reizung des Muskels eine Zuckung auf. Bei Reizung von D tritt rechts aus dem gleichen Grunde wie durch Reizung bei A eine Zuckung auf. Meistens zuckt der linke M. gastrocnemius (Seite mit dem durchschnittenen Oberschenkel) auch bei Reizung von B, was sich durch Reflexwirkung erklären lässt. Mit Hilfe dieser Methode konnte ich sehr deutlich die allmählich eintretende Curarewirkung nach Injektion von Cholin studieren. Zunächst trat nur eine Abschwächung der Zuckung durch Reizung von B ein, bis schliesslich diese völlig aufhörte. Dass dieses Aufhören durch Curarewirkung bedingt war, wurde dadurch bewiesen, dass durch Reizung bei A links keine Zuckung auftrat, während die Erregbarkeit rechts unverändert blieb, und dass ebenso bei Reizung von D links prompt Zuckung auftrat, und somit zentralliegende Lähmung ausgeschlossen werden konnte.

Sehr interessant sind die Untersuchungen Lohmanns über die Wirkung des Cholins auf den arteriellen Blutdruck. Dieser fand, dass das Cholin ziemlich in jeglicher Hinsicht ein absoluter Antagonist des Adrenalins ist. Während das wirksame Prinzip der Nebennierenmarksubstanz, das Adrenalin, bekanntermassen auf den Blutdruck im Sinne eines ziemlich rapiden Anstiegs

desselben einwirkt, tritt nach Injektion von Cholin eine Blutdruckerniedrigung ein. Diese Eigenschaft des Cholins, blutdruckerniedrigend zu wirken, wurde auch noch von Desgrez und Chevalier und ausserdem von Claude und Blanchetiers gefunden. Bei der Mischung von Adrenalin mit Cholin konnte Lohmann bei geeigneten Mengenverhältnissen sehr leicht eine Mischung erhalten, welche weder im Sinne des Adrenalins noch im Sinne des Cholins wirksam war. Bei der relativ sehr grossen Wirksamkeit des Adrenalins und der sehr geringen des Cholins verhielten sich die absoluten Mengen von Adrenalin zu Cholin etwa wie 1 : 100, also z. B. Adrenalin 0,0002 : 100, Cholin 0,02 : 100. Diese Wirkung des Cholins ist aber durchaus nicht die einzige, die der Adrenalinwirkung antagonistisch entgegensteht. Auch die von Langley und von Elliot gefundene Wirkung des Adrenalins, auf den Darm erschlaffend zu wirken, dadurch dass die Peristaltik desselben völlig sistiert wird, kann, wie Lohmann fand, durch Cholin, das, wie wir schon vorhin sahen, die Peristaltik stark zu erregen vermag, paralysiert werden. Bezüglich der Herzwirkung, die beim Adrenalin in einer positiven, inotropen und chronotropen Wirkung besteht, gibt Lohmann an, dass er eine negativ inotrope und chronotrope Wirkung, d. h. eine Verkleinerung der Hubhöhe und eine Verlangsamung durch Cholin fand. Ich selbst fand, wie vorhin erwähnt, eine ausgesprochene Herzwirkung nicht und finde auch in einer Arbeit von Lohmann ein Zitat von Salvioli und Pezzolini, das dieser Annahme, wie mir scheint, widerspricht. Salvioli und Pezzolini hatten nämlich schon auf die Unterschiede in der Wirkung von Extrakten aus der Nebennierenrindensubstanz und der Nebennierenmarksubstanz hingewiesen, und gefunden, dass die Nebennierenrindensubstanz die Systolen verlangsamt, wobei sie kräftiger werden, während die Marksubstanz die Systolen kräftiger macht und sie beschleunigt, d. h. wenn die Systolen durch die cholinhaltige Nebennierenrindensubstanz, die doch immerhin so cholinhaltig sein muss, dass die supponierte Verlangsamung eintreten kann, kräftiger werden, so steht das im Gegensatz zu der von Lohmann angenommenen negativen inotropen Wirkung des Cholins. Ueberhaupt scheint die Adrenalinwirkung auf das Herz gar keine sehr konstante zu sein, da z. B. von Neujean eine Pulsverlangsamung nach Injektion von Adrenalin beschrieben worden ist. Ebenso steht der gefässverengernden Wirkung des Adrenalins eine gefässerweiternde des Cholins entgegen.

Aber auch hiermit ist der Antagonismus gegenüber dem Adrenalin noch nicht erschöpft. Es gelang nämlich Lohmann den Speichelfluss, der durch Cholin hervorgerufen wird, durch geeignete Mengen von Adrenalin zu sistieren. Den bei Adrenalin sehr häufig auftretenden Diabetes durch Cholin zu unterdrücken, gelang hingegen bis jetzt noch nicht. Ein anderer ausserordentlich interessanter Antagonismus zwischen Cholin und Adrenalin wurde von Mansfeld aufgefunden. Bekanntermassen erzeugt das Adrenalin eine sehr merkwürdige Gefässveränderung in den grossen Arterien, die einigermassen Aehnlichkeit mit der Arteriosklerose hat und die in einer herdweisen Nekrotisierung der Media des Gefässes besteht. Die Hintanhaltung dieser üblen Nebeneigenschaft des Adrenalins hat naturgemäss eine sehr grosse klinische Bedeutung, und es sind geradezu unzählige Experimente gemacht worden, um diese Eigenschaft zu eliminieren, natürlich ohne dabei die starke gefässkontrahierende Wirkung zu vernichten. Zu diesem Zweck war von Korányi das Jodipin empfohlen worden. Wie sich aber später herausstellte, liessen sich die gleichen Erfolge wie mit Jodipin auch mit fetten Oelen, hauptsächlich dem Sesamöl, erzielen. Wie wir im ersten Teil dieser Arbeit schon sahen, enthält aber der Sesamsamen Cholin, so dass die Vermutung nahelag, dass vielleicht durch Cholin die Gefässwirkung des Adrenalins vernichtet werden könnte. In der Tat gelang es, diese Wirkung des Adrenalins durch Cholin zu vernichten. Freilich hat das klinisch eine nicht allzu wichtige Bedeutung, da, wie aus den Lohmannschen Experimenten hervorgeht, neben dieser schädlichen Wirkung des Adrenalins auch die gewollten nützlichen Wirkungen aufgehoben werden.

Diese Lohmannschen Untersuchungen sind von einem ganz ausserordentlichen Interesse, wenn man bedenkt, dass dasselbe tierische Organ, die Nebennieren, in der Rinde einerseits und dem Mark andererseits zwei chemisch absolut von einander verschiedene Körper, die wie es scheint, in allen Stücken absolute physiologische Antagonisten darstellen, zu produzieren vermag, und dies, wie es fast scheint, nicht nur in dem gesunden Organ, sondern auch in Tumoren, die sich aus ihm oder versprengten Keimen desselben bilden. Denn, wie im ersten Teile erwähnt, gelang es mir aus einem Nebennierentumor präformiertes Cholin in relativ grosser Menge darzustellen. Die Eigenschaft der Nebenniere, Cholin und Adrenalin zu bilden, hat die Auffindung beider Substanzen in den

Nebennieren erschwert, indem die Cholinwirkung einerseits sehr oft durch das selbst in kleinen Mengen viel wirksamere Adrenalin verdeckt, andererseits das viel weniger beständige Adrenalin bei der Darstellung desselben verloren ging und nur allein das sehr beständige Cholin seine Wirkungen zeigte. So erklärt sich die von Metzger unter der Leitung Gürbers gemachte Beobachtung, dass Nebennierenextrakte beim Erhitzen auf 120°—140° C. die Adrenalinwirkung verlieren und die Wirkung des Extraktes geradezu eine umgekehrte wird. Da sie nicht erkannten, dass die Wirkung des so erhitzten Extraktes durch Cholin bedingt war, nahmen sie an, dass diese Wirkung einem aus Adrenalin transformierten Körper zukäme. Später wurde dann noch in verschiedenen anderen Organen, in der Hypophyse, im Knochenmark u. a. m. in diesem Sinne antagonistisch wirkende Substanzen aufgefunden, die eben wahrscheinlich Adrenalin und Cholin darstellen.

Eine andere recht interessante Beobachtung über die Verwendung des Cholins im Haushalte des Organismus rührt von Lederer und Schwarz her, welche bewiesen, dass die sogenannte Sekretinwirkung mindestens zum grossen Teile weiter nichts als eine Cholinwirkung darstellt. Sekretine sollen nach der Untersuchung von Bayless und Starling Substanzen darstellen, die man aus Darmextrakten gewinnen kann, und die auf dem Blutwege den Verdauungs- und Speicheldrüsen zugeführt, die Sekretion zu vermehren vermögen. Schon von Desgrez war nachgewiesen worden, dass das Cholin befähigt ist, die Sekretion des Speichels, des Pankreassaftes, des Harns und auch, im Gegensatz zu Wood, der Galle zu steigern. Es gelang nun Lederer und Schwarz in der Tat, aus dem Darmextrakt eine Substanz darzustellen, welche deutlich die Sekretion der Speicheldrüsen und des Pankreas erhöhte und die sicherlich zum Teile, wie sie rein chemisch nachweisen konnten, aus Cholin bestand. Dass die Wirkung des Sekretins nicht ausschliesslich Cholinwirkung ist, glauben die Verfasser damit auszuschliessen, dass es ihnen experimentell gelang, die reine Cholinwirkung auf die Drüsen mit Atropin zu paralysieren, während die Sekretinwirkung durch Atropin nur teilweise aufgehoben werden kann. Dass die Drüsenwirkungen des Cholins durch Atropin paralysiert werden können, bestätigt Wood, und auch Brieger gibt an, dass die Wirkungen des Cholins durch Atropin aufgehoben werden können, und zwar würden nach ihm 0,001 g Atropinsulfat 0,05 g Cholin in seiner Wirkung paralysieren können.

Eine andere Reihe von Experimenten mit Cholin stammt von Werner, Exner, Zdarek, Sywek und Hippel und Pagenstecher. Alle diese Experimente können in Kürze dahin zusammengefasst werden, dass die Wirkung von Cholininjektionen unter geeigneten experimentellen Bedingungen der Wirkung der Radium- und Röntgenbestrahlung völlig gleichkommt. Die Uebereinstimmung erstreckt sich auf Folgendes. Nach Injektion von Cholin tritt ein beträchtliches Absinken der Leukocythenzahl im Blute auf, das unter Umständen ganz erstaunlich ist. So wurde z. B. ein Absinken von 10000 auf 400 beobachtet. Wiederholte Applikation von Cholin erzeugt ebenso wie bei Röntgen-Radiumbestrahlung eine gewisse Tendenz zur Hyperleukocythose. Unter allen Umständen können aber schwere degenerative Schädigungen der Leukocythen durch Cholininjektion wie durch Röntgen-Radiumbestrahlung erwiesen werden. Die Wirkung von Cholin ist nun sehr verschieden bei intrakutaner und subkutaner Injektion. Während bei intrakutaner Injektion die Wirkung des Cholins lokalisiert bleibt und an der Injektionsstelle genau die gleichen Erscheinungen auftreten wie z. B. bei einer circumscripten Bestrahlung mit Radium, ist bei subkutaner Injektion eine lokale Einwirkung überhaupt nicht nachweisbar. Trotzdem vermag das Cholin eine Wirkung zu entfalten und zwar auf diejenigen Organe, die viel lymphoides Gewebe besitzen, ausserdem vielleicht auch auf die männlichen Keimdrüsen und auf den wachsenden Foetus. Rein anatomisch konnte Heincke in den Lymphdrüsen und in der Milz sehr starke Veränderungen im Sinne der Degeneration nachweisen. Ich selbst fand bei einer Cholinvergiftung eines Igels schwere Degenerationserscheinungen in der Milz und im Blute ziemlich zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen. Bei Cholininjektion in den Hoden fanden Exner und Sywek eine Degeneration desselben. Am interessantesten sind aber wohl die Experimente von Hippel und Pagenstecher und von Lichtenberg und Werner über den Einfluss des Cholins auf den Ablauf der Gravidität. Das Resultat dieser Untersuchungen ist in Kürze folgendes: Das Cholin vermag bei subkutaner Injektion ähnlich wie die Bestrahlung mit Röntgenstrahlen ein Absterben der Foeten herbeizuführen. Sehr häufig konnte beobachtet werden, dass die abgestorbene Frucht höchst wahrscheinlich vollkommen resorbiert wurde. Die Jungen, die von zeitweise mit Cholin behandelten Tieren zur Welt gebracht wurden, schienen ziemlich dekrepide zu sein und starben

meistens bald. Die Resultate dieser Untersuchungen sind zwar noch nicht absolut sicher gestellt, aber doch in hohem Grade wahrscheinlich. Kurz erwähnt soll nur werden, dass das Cholin auch schon benutzt worden ist zur Behandlung von malignen Tumoren. Dieser Gedanke ist natürlich sehr naheliegend bei der weitgehenden Analogie der Cholinwirkung und der Röntgenwirkung. In der Tat gelang es in einigen Fällen, eine Nekrose der Tumorzellen zu beobachten. Aber die Anzahl der gemachten Erfahrungen ist zu klein, als dass man ein Urteil über die Brauchbarkeit von Cholininjektionen zur Behandlung von Tumoren sich erlauben könnte. Sind doch selbst über die Anwendung von Röntgen-Radiumstrahlen bei der Behandlung von oberflächlichen malignen Tumorbildungen die Akten noch keineswegs geschlossen. Der Vorteil, den die Cholininjektionen gegenüber den Strahlen besitzen würden, wenn sie sich überhaupt als therapeutisch brauchbar erweisen, würde, wie leicht ersichtlich, darin bestehen, dass man mit der Cholinwirkung nicht nur auf oberflächlich liegende Tumoren angewiesen ist, sondern ziemlich leicht die Cholininjektionen auch in tief gelegene Geschwülste machen kann.

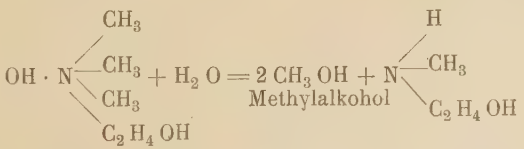
Diese auf den ersten Blick ausserordentlich sonderbar erscheinenden Beobachtungen sind vielleicht nicht so ausserordentlich schwer zu erklären. Wenigstens gibt uns eine von Werner und Lichtenberg gemachte Entdeckung einen Fingerzeig zur Erklärung derselben. Diese fanden nämlich, dass Lecithin, welches mit Radium- oder Röntgenstrahlen bestrahlt war, bei seiner Injektion genau die gleichen Wirkungen zeigte wie die Röntgenbestrahlung einerseits und die Cholinwirkung andererseits. Wie wir sahen, enthält nun aber das Lecithin chemisch gebundenes Cholin in seinen Molekülen. Demnach würde die ganze biologische Wirkung der Röntgen-Radiumstrahlen darauf hinauslaufen, dass das Lecithin so verändert wird, dass seine Cholinkomponente in Wirksamkeit treten kann, und dass die resultierenden Erscheinungen nichts anderes sind als Wirkungen von Cholin und dass also die Wirkung der Strahlen, die nicht lokal ist, auf diejenigen Zellen und Organe stattfindet, die besonders lecithinreich sind, Leukocythen, junges wachsendes Gewebe u. s. w. Ob das Cholin aus dem Lecithin durch die Röntgenbestrahlung direkt freigemacht wird, oder ob vielleicht, wie es mir fast wahrscheinlicher ist, eine molekulare Umlagerung im Lecithin stattfindet, durch welche das Cholin in Wirksamkeit treten kann, ist noch nicht sicher entschieden.

Eine weitere Reihe von Untersuchungen über die Wirksamkeit des Cholins bezieht sich auf die Frage nach dem Vorkommen des Cholins in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Gesunden und bei Geisteskranken. Absolut sichergestellt sind diese Fragen noch nicht, aber es scheint doch, und zwar auf Grund von Experimenten hauptsächlich Donaths, dass die Behauptung, dass das Entstehen von Cholin in der Gehirn- und Rückenmarksubstanz in einem ätiologischen Zusammenhang mit gewissen Geisteskrankheiten, u. a. der progressiven Paralyse und der Epilepsie steht, berechtigt ist. Dieser fand nämlich, dass bei intracerebraler Injektion des Cholins in die Hirnventrikel das Cholin ausserordentlich heftige Wirkungen entfaltet, die hauptsächlich in Krämpfen und nachfolgender Lähmung bestehen. Da er ausserdem ebenso wie Mott und Haliburton u. a. das Cholin sehr häufig in der Cerebrospinalflüssigkeit von Geisteskranken in relativ sehr grosser Menge auffinden konnte, so kam er zu der Annahme, dass dem Vorhandensein des Cholins in der Cerebrospinalflüssigkeit mindestens teilweise die Bedeutung eines ätiologischen Faktors für das Zustandekommen dieser Erkrankung zuzuschreiben sei. In geringen Mengen wurde Cholin übrigens auch unter Umständen in der Gehirnsubstanz und der Cerebrospinalflüssigkeit Gesunder nachgewiesen, z. B. von Gumprecht, nach dem es sowohl in normaler Cerebrospinalflüssigkeit wie auch im normalen Gehirn eines Hingerichteten nachgewiesen wurde. Vielleicht aber ist diese Annahme irrig und nur darauf zurückzuführen, dass durch die Art der Darstellung das Cholin aus dem im ganzen Zentralnervensystem sehr verbreiteten Lecithin abgespalten wurde. Jedenfalls haben Wilson, Donath, Mott und Haliburton gefunden, dass nur die Cerebrospinalflüssigkeit gewisser Geisteskranker Cholin enthält, das sich sowohl chemisch wie physiologisch nachweisen und als solches charakterisieren lässt. Die Untersuchung von Cesari, der diese Annahme dadurch zu entkräftigen glaubte, dass er in der Cerebrospinalflüssigkeit eines Hundes, bei welchem er durch Reizung des Gehirns mit elektrischen Strömen eine experimentelle Epilepsie hervorgerufen hatte, das Cholin nicht nachweisen konnte, scheint mir nicht dazu geeignet die Behauptung der anderen Autoren widerlegen zu können. Auch Webster tritt der Ansicht, dass das Cholin einen aetiologischen Faktor bei gewissen Geisteskrankheiten darstellt, entgegen, da er gefunden zu haben glaubt, dass die geringen Mengen von Cholin, die er, nicht einmal konstant, in

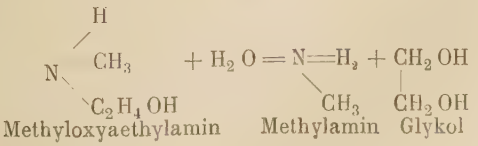
der Cerebrospinalflüssigkeit Geisteskranker gefunden hat, nicht ausreichen, um damit so eklatante Symptome zu erklären.

Zur Untersuchung dieser kleinen Mengen des Cholins, um die es sich doch immerhin in der Cerebrospinalflüssigkeit etc. handelt, ist von Hunt und Taveau angegeben, dass man ev. gut tut, das Cholin zu acetylieren resp. zu benzoilieren, da die benzoilierte resp. acetylierte Base ausserordentlich viel stärker wirkt als das reine Cholin. Mott und Haliburton verfuhren in der Weise, dass sie die Cerebrospinalflüssigkeit einem Tier injizierten. Dabei fanden sie, dass die Cerebrospinalflüssigkeit von Gesunden ohne Einwirkung bleibt, während diejenige von Kranken deutliche Cholinwirkung aufzeigt.

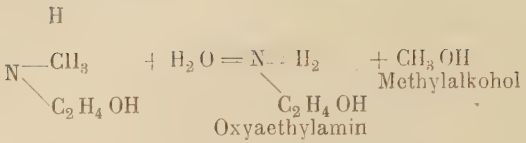
So weit die Einwirkungen des Cholins auf den lebenden Organismus, die, wie wir gesehen haben, ganz ausserordentlich vielgestaltig und z. T. recht bedeutungsvoll sind und ziemlich weite Perspektiven für die biologisch-chemische Erkenntnis des Haushaltes im tierischen Organismus eröffnen. Es sind aber noch einige Fragen, die unser Interesse in hohem Grade in Anspruch nehmen, unerörtert geblieben. Die wichtigste schliesst sich eng an die Wirkungen des Cholins an und betrifft die Frage der Ausscheidung und des Abbaus desselben im Organismus. Hierüber existiert von v. Hoesslin eine Arbeit. Der Abbau des Cholins erfolgt nach seiner Untersuchung durch Entmethylierung desselben, wobei zunächst aus dem Cholin Methylalkohol und Methyloxyaethylamin entsteht.



Nun wird bekanntlich eingeführter Methylalkohol als Ameisensäure ausgeschieden, also muss auch das Cholin, das teilweise zu Methylalkohol abgebaut wird, als Ameisensäure ausgeschieden werden. Das Methyloxyaethylamin kann nun seinerseits noch weiter aufgespalten werden und zwar nach folgenden Möglichkeiten:



oder



Aus dem Methylamin entsteht ebenfalls wie aus dem Methylalkohol Ameisensäure, aus Glykol und aus Oxyaethylamin hätte möglicherweise Glyoxyl- resp. Oxalsäure entstehen können. Auf diese Körper wurde untersucht, ebenso auf Kreatinin, das durch Anlagerung eines Guanidinrestes an Oxyaethylamin vielleicht hätte entstehen können, und schliesslich wurde noch auf Alkylgruppen, die an Stickstoff angelagert waren, für den Fall, dass das Cholin nicht völlig entmethyliert wurde, untersucht. Die Zunahme der Ameisensäure war stets schon bei Verabreichung per os, deutlicher noch bei subkutaner Injektion, nachweisbar, so dass der Cholinabbau wahrscheinlich über diese stattfindet. Glyoxylsäure wurde nur ein einziges Mal gefunden. Eine Vermehrung von Kreatinin und des an Stickstoff gebundenen Alkyls wurde nie beobachtet, ebensowenig natürlich auch unverändertes Cholin. Dieses letztere nach grossen Dosen bei subkutaner Injektion im Urin gefunden zu haben, gibt nur Gumprecht an.

Von anderen Beobachtungen über das Cholin, die mehr in die Reihe der biologischen und nicht rein chemischen Untersuchungen gehören, ist die Angabe Gumprechts zu erwähnen, nach dessen Anschauung die sogen. Florence'schen Kristalle, die im Sperma bei Zusatz von jodgesättigter Jodkalilösung entstehen und die zum Nachweis von Sperma benutzt werden können, nichts anderes darstellen als Cholinperjodid-Kristalle.

Ich selbst stellte eine Reihe von Untersuchungen darüber an, ob das Cholin eine Einwirkung auf rote Blutkörperchen extra corpus im Reagenzglas und unter dem Mikroskop besitze. Untersuchungen hierüber sind meines Wissens in der Literatur bisher noch keine erwähnt. Ich fand indessen, dass das Cholin, wenn die Lösung nicht zu hoch konzentriert war, so dass reine Salzwirkung eintritt, die sich im Mikroskop durch Bildung von Stechapfelformen dokumentiert, gänzlich frei von irgend welchen Einwirkungen auf das Blut ist.

Endlich müssen noch die Arbeiten Briegers über die Ptomaine und das Cholin als Ptomainbildner an dieser Stelle Erwähnung finden. Die Ptomaine, gleichgiltig ob giftig oder nicht, stellen insgesamt Körper dar, die chemisch, so weit sie bekannt sind, in

sehr naher Verwandtschaft mit dem Cholin stehen. Es ist deshalb der Gedanke, dass das Cholin einen Ausgangskörper bei der Bildung der Ptomaine im faulenden Tierorganismus darstellt, keineswegs ohne weiteres von der Hand zu weisen, wenn es auch durchaus nicht bewiesen ist, dass das wirklich der Fall ist. Bezüglich der Frage, ob aus Cholin Neurin, welches von Brieger öfters in faulenden Leichen gefunden wurde, entstehen kann, ist schon gehandelt worden.[1])

Fassen wir nun in wenigen Worten noch einmal die wichtigsten Ergebnisse der bisherigen Cholin-Forschung zusammen, so finden wir:

1. Dem Cholin kommen in abgeschwächtem Masse die Wirkungen des Muskarins zu. Bezüglich der Frage der Wirkung auf das Herz möchte ich mich eines endgültigen Urteils enthalten. Ich selbst habe sie nie mit Sicherheit gefunden, von anderen Autoren ist sie, wenn auch nur sehr schwach, gefunden worden.
2. Die Muskarinsymptome können durch Atropin paralysiert werden.
3. Das Cholin stellt einen absoluten Antagonisten des Adrenalins dar.
4. Die Wirkung der Radium - Röntgenstrahlen auf den tierischen Organismus beruht, wenigstens zum allergrössten Teil, auf einer Wirkung des Cholins, das durch Einwirkung dieser Strahlen auf das im Körper überall vorhandene Lecithin zur Wirksamkeit gebracht wird.
5. Die Wirkungen der Röntgen - Radiumstrahlen können durch Cholininjektionen vollkommen nachgeahmt werden.
6. Der Abbau des Cholins findet im Tierkörper in der Hauptsache über die Ameisensäure statt.

In dem Folgenden sollen für die in den beiden ersten Teilen aufgestellten Behauptungen meinerseits eine Anzahl Belege folgen. Es würde nicht dem Wesen dieser Arbeit entsprechen, die in der Hauptsache eine referierende ist, sämtliche Experimente, die ich

[1]) Dass das Cholin bei Applikation per os nur sehr wenig giftig sein kann, ergibt sich schon daraus, dass so mannigfache Nahrungsmittel es enthalten, die ohne Schädlichkeiten zu veranlassen, auch in grosser Menge genossen werden können. Die grosse Ungiftigkeit des Cholins bei Anwendung per os stimmt mit der von Rosenow gefundenen Tatsache überein, dass auch das synthetische Muskarin vom Munde aus fast ungiftig ist.

angestellt habe, anzuführen. Ich greife nur diejenigen heraus, die besonders charakteristisch sind. Voranschicken möchte ich noch, auf welchem Wege ich dazu gekommen bin, mich mit dem Cholin näher zu beschäftigen. Im Sommer 1906 arbeitete ich mit Amanita phalloides und machte dabei öfters die Bemerkung, dass Katzen nach Injektion eines alkoholischen (natürlich vom Alkohol befreiten) Extraktes aus den Pilzen schwere Intoxikationserscheinungen oft zeigten, die hauptsächlich in Salivation, Mydriasis und Konvulsionen bestanden, während Kaninchen sich der gleichen Dose gegenüber so gut wie refraktär verhielten. Ich möchte nicht unbedingt behaupten, dass diese Erscheinung auf den Gehalt der Amanita phalloides an Cholin unbedingt zurückzuführen ist, jedenfalls lenkte diese Beobachtung mein Augenmerk auf das Cholin, und ich begann mich im Einverständnis mit meinem Herrn Chef, Professor Kobert, mit dieser Substanz näher zu beschäftigen. Zunächst versuchte ich aus der Amanita phalloides das Cholin zu erhalten, und in der Tat gelang es mir nach Ausfällen des von Eiweiss etc. gereinigten Pilzsaftes mit Quecksilberchlorid und nach Zerlegen des Niederschlages mit Schwefelwasserstoff durch fraktionierte Fällung mit Platinchlorid eine kleine Menge eines Platindoppelsalzes zu gewinnen, das aus Alkohol in Oktaedern kristallisierte, einen Schmelzpunkt von 239°—240° C. zeigte und leicht in Wasser löslich war. Das Platindoppelsalz war, bevor es zu einer chemischen Identifizierung benutzt wurde, vorher 2mal aus 20 %igem Alkohol umkristallisiert worden. An der Kröte rief dies von Platin befreite Salz deutliche Paralyse und Muskarinwirkung hervor.

Experiment: Eine mittelgrosse Kröte erhält eine Kleinigkeit, nach Schätzung ca. 0,05 g, des von Platin befreiten Salzes aus Amanita phalloides. Eine andere Kröte erhält 0,03 g synthetisches Cholinum hydrochloricum (Merck). Nach einer Viertelstunde vollständige Paralyse und Curarewirkung in beiden Fällen gleichmässig. Nach ca. 2—3 Stunden tritt in beiden Fällen Erholung ein.

Zu genaueren Charakterisierungen des Salzes: Platinbestimmung, Verwandlung in das Aurat und Bestimmung des Schmelzpunktes desselben waren die gewonnenen Mengen zu gering. Ich kann deshalb nur, allerdings mit sehr grosser Wahrscheinlichkeit, angeben, in Amanita phalloides Cholin nachgewiesen zu haben. Die anderen beiden Fraktionen, die ich noch gewann, erwiesen sich als unwirksam.

Auf die Darstellung des Cholins aus Nebennierentumor und Placenta ist in dem ersten Teil schon genauer eingegangen. Die Charakterisierung des Salzes konnte bei den immerhin geringen Substanzmengen, die gewonnen wurden, nur, wie oben schon erwähnt, auf rein chemischem Wege stattfinden.

Zu meinen weiteren physiologischen Experimenten benutzte ich Cholin folgender Provenienz.

1. ca. 3 g Platinchloriddoppelsalz aus der Sammlung unseres Institutes, von unbekannter Provenienz, wahrscheinlich von Professor Nasse dargestellt. Ob das Präparat synthetisch war oder genuin, ist mir nicht bekannt.
2. 2 g synthetisches Cholinchlorhydrat von Merck bezogen.
3. standen mir einige g Cholinchlorid zur Verfügung, die aus Riedelschem Lecithin von Herrn Dr. Massaciu in unserm Institut durch Verseifen mit Baryt dargestellt wurden.
4. stand mir ein grosser Cholinvorrat, etwa 700 g Cholinquecksilberchlorid durch die grosse Freundlichkeit der Firma Riedel zur Verfügung.

Mit dem Präparat 3 und mit dem Präparat 4 wurden mehrere Platinbestimmungen ausgeführt. Mit 3 ergab eine derselben in

0,2563 g Platinchloriddoppelsalz 0,0815 g = 31,78 % Platin.

Andere Bestimmungen, die ich der Kürze halber fort lasse, ergaben innerhalb der Fehlergrenze die gleichen Resultate. In 4 fand ich z. B. in

0,1987 g Platinchloriddoppelsalz 0,0631 g = 31,74 % Platin.

In dem Platinchloriddoppelsalz, welches aus einer stark verschimmelten und mit Algen durchwucherten Lösung gewonnen wurde, fand ich in

0,2702 g 0,0859 g = 31,81 % Platin.

Wenn dieser Wert auch gegenüber dem berechneten Platingehalt von 31,64 % etwas zu hoch ist, so ist er doch von dem Platingehalt des Neurins mit 33,96 % viel zu weit entfernt, als dass er mit diesem verwechselt werden könnte.

Krötenexperimente.

2 Kröten erhalten je 0,03 g Cholinchlorhydrat 1. aus Lecithin, 2. aus dem Sammlungspräparat. Nach einer Viertelstunde Lähmung,

Herzwirkung nicht nachweisbar. Die Tiere erholen sich nach einigen Stunden. Curarewirkung dauert ca. $1^1/_2$ Stunden. Die Experimente an Kröten waren durch den Mangel an geeignetem Material erschwert.

Froschexperimente.

1. Ein Frosch, ca. 50 g (Rana esculenta), erhält 0,05 g Cholinchlorid aus Lecithin in den Rückenlymphsack. Nach $^1/_4$ Stunde ist er sehr matt, auf mechanische Reize aber kann er seine Extremitäten noch sehr gut gebrauchen. Auch bei elektrischer Prüfung fehlt die Curarewirkung. Ob eine kleine Abschwächung der Erregbarkeit eingetreten war, konnte ich mit dieser Methode nicht entscheiden. Herzwirkung völlig negativ. Der Frosch schluckte auffälligerweise viel Luft, so dass er ziemlich aufgeblasen wurde. Erholung innerhalb der nächsten 24 Stunden.

2. Eine Dose von 0,1 g bei einem gleichen Frosch hatte im allgemeinen genau denselben Effekt. In diesem Fall wurde Cholinchlorhydrat aus dem Riedelschen synthetischen Quecksilberdoppelsalz angewandt. In diesen Experimenten wurde auch der Harn des Frosches auf Cholin untersucht, mit negativem Erfolg. Selbst 0,7 g töteten einen Frosch nicht. Es trat nur Luftschnappen, starke Ataxie, Lähmung auf, welche Erscheinungen sich innerhalb der nächsten 24 Stunden vollkommen verloren.

Bezüglich des Nachweises der Curarewirkung ist im ersten Teil schon genauer gehandelt worden. Es gelang damit bei Injektion von 0,05 g nach $3^1/_2$ Stunden eine deutliche Curarewirkung zu erzielen. Die Erregbarkeit auf der vergifteten Seite begann schon viel früher herabgesetzt zu sein.

Experimente an der Katze.

1. Eine Katze (2500 g) bekommt am ersten Tag 0,2 g, am zweiten Tag 0,4 g, am dritten Tag 0,5 g Cholinchlorhydrat aus Lecithin. Nach der Injektion bekommt sie sehr bald starke Salivation, Durchfall (nicht blutig), Erbrechen, Zuckungen der Extremitäten, ataktische Erscheinungen und einen Lähmungszustand. Nach 3—4 Stunden gehen die zunächst sehr stürmischen Erscheinungen vollkommen wieder zurück. Am vierten Tag erhält die Katze 1 g. Der Tod erfolgt, nachdem die eben beschriebene Reihe der Symptome wiederum aufgetreten ist, innerhalb ca. 15 Minuten. Auf Curarewirkung wurde an dem soeben ver-

schiedenen Tier nicht geprüft. Sektion ergab keinen ausgesprochenen diastolischen Stillstand des Herzens. Die Därme waren in auffallend starker peristaltischer Bewegung. Makroskopisch war an den inneren Organen des Tieres nichts zu bemerken. Mikroskopisch ergab sich ausser einem sehr merkwürdigen Befund, der aber wohl mit unserer Vergiftung kaum etwas zu tun hat, nämlich einer ausserordentlich starken Kalkablagerung in der Marksubstanz der Nebenniere, nicht viel Besonderes. Leber, Nieren etc. waren normal, nur in der Milz fiel mir eine ziemlich grosse Pigmentanhäufung, die ausserordentlich schön die Turnbull-Reaktion gab, auf. Ob diese Erscheinung in diesem Falle mit den von Exner usw. beschriebenen Veränderungen in der Milz bei Choliminjektionen in Zusammenhang steht, möchte ich nicht ohne weiteres entscheiden, da die Milzfollikel, soweit ich entscheiden konnte, intakt waren.

2. Eine andere Katze (2000 g) bekommt am ersten Tag 0,05 g synthetisches Cholin, wonach überhaupt keine Erscheinungen auftreten; am zweiten Tag 0,1 g, wonach nur etwas Salivation auftritt, am dritten Tag 0,25 g. Darnach sehr bald starke Salivation, Pupillen sind verengert, Puls verlangsamt (nur 70—80), Zuckungen, Erregungszustand. Der Tod erfolgt in Krämpfen erst nach ca. $1^1/_2$ Stunden. Curarewirkung wurde nicht geprüft. Die Sektion ergab keinen deutlichen, diastolischen Stillstand, sonst ergaben sich keine abnormen Befunde bei der Sektion. Eine aufgefundene Verfettung der Nierenrinde ist bedeutungslos. In diesem Falle verhält sich das Vergiftungsbild merkwürdigerweise ziemlich atypisch. Die Menge, die die Katze tötet, ist ganz ausserordentlich gering, namentlich wenn man in Erwägung zieht, dass die Dose von 0,05 g gar keine, von 0,1 g nur sehr schwache Wirkungen ausübt, während die von 0,25 g das Tier schon zu töten vermag. Dann ist merkwürdig, dass der Tod erst so spät eintritt, was mit meinen sonstigen Erfahrungen nicht im Einklang steht. Dies merkwürdige Verhältnis zu erklären, ist mir nicht möglich, keineswegs aber glaube ich etwa annehmen zu müssen, dass mein Cholin etwa durch Neurin verunreinigt war. Wäre dies der Fall gewesen, so hätten wohl schon die Dosen von 0,05 g und 0,1 g stürmischere Erscheinungen auslösen müssen.

Um sicher eine Katze innerhalb kurzer Zeit zu töten, bedarf es, wie aus folgenden Experimenten hervorgeht, ca. 0,4 g — 0,5 g per kg Tier.

3. Eine Katze (2500 g) erhält 10 ccm einer 10 %igen Lösung subkutan, also per kg 0,4 g. Die auftretenden Erscheinungen sind: Mydriasis, starker Speichelfluss, Würgbewegungen, Zuckungen der Extremitäten, spontanes Abgehen von Urin und Kot, Tod in ca. 5 Minuten. Postmortale Zuckungen. Tod konstatiert durch Aufhören des Herzschlages. Pulsverlangsamung nur undeutlich (gegen 100). Sektion des soeben verstorbenen Tieres: Curarewirkung nicht nachweisbar, Herz steht still in Systole. Die übrige Sektion ergibt nichts Besonderes. Kleinere Mengen wie 0,4 g geben keine sichere tötliche Vergiftung. Unter Umständen tritt diese ein wie z. B. in einem der vorangegangenen Experimente schon bei 0,25 g per kg Tier. Dass man mit grösseren Dosen die gleichen Wirkungen und den Tod erzielt, ist selbstverständlich.

Kaninchenexperimente.

Die Vergiftungserscheinungen am Kaninchen verlaufen denjenigen an der Katze ziemlich ähnlich. Ich habe nur wenig Experimente dieser Art ausgeführt, da man zu ihnen ziemlich grosse Mengen von Cholin benötigt.

Ein Kaninchen (3000 g) bekam 10 ccm einer 10 %igen Lösung, also 0,33 g per kg Tier, wonach es völlig gesund blieb, höchstens etwas Salivation bekam. Nach der doppelten Menge, also 0,66 g, bekam es Salivation, die sich in Kauen und Lecken dokumentierte, Entleerung von Kot und starb innerhalb $^1/_2$ Stunde. Die Sektion des soeben gestorbenen Tieres ergab keine Besonderheiten. Das Herz stand auch hier nicht in Diastole still, an dem Darm fiel eine sehr starke Peristaltik auf, Curarewirkung konnte nicht nachgewiesen werden.

Meerschweinchenexperimente.

Ein Meerschweinchen (500 g) erhält 5 ccm einer 10 %igen Lösung, also 1 g per kg Tier. Es stirbt innerhalb einer $^1/_4$ Stunde. Die Erscheinungen sind dieselben wie beim Kaninchen. Die Dose war versehentlich etwas hoch gegriffen, es würde auch wohl eine etwas geringere Menge, ca. 0,6—0,7 g per kg Tier wie beim Kaninchen tötlich wirken.

Igelexperimente.

Es war mir möglich, einige Experimente mit Igeln auszuführen, die recht interessante Ergebnisse lieferten. Ein Igel (400 g) bekam 0,33 g Cholinchlorhydrat, d. h. etwas über 0,7 g per

kg Tier. Er starb innerhalb 20 Minuten. Neben der starken, deutlichen Speichelsekretion fiel bei dem Tier besonders die starke Sekretion der Tränendrüsen auf. Die Sektion ergab gegenüber den Sektionen am Kaninchen und der Katze in diesem Fall nichts Besonderes.

Ein anderer Igel (500 g) bekam 0,1 g Cholinchlorhydrat, d. h. 0,2 per kg Tier. Schon nach dieser Dosis trat eine sehr starke Salivation und Thränendrüsensekretion auf. Nach 3—4 Stunden erholte sich das Tier vollkommen wieder. Nach der doppelten Dose (0,2 g) d. h. 0,4 g per kg Tier, die dem Tier am folgenden Tage injiziert wurden, starb es sehr bald, innerhalb ungefähr einer $^1/_2$ Stunde. Die sogleich vorgenommene Sektion ergab wiederum eine sehr starke Peristaltik, diastolischer Herzstillstand wurde nicht beobachtet. Auf Curarewirkung wurde nicht geprüft. Bei der Mikroskopierung der Organe ergab sich ein sehr merkwürdiger Befund. In der Milz waren starke Pigmentanhäufungen, die Turnbull-Blau-Reaktion gaben, vorhanden. Die Follikel, die sonst beim Igel sehr deutlich zu sehen sind, waren nur undeutlich, das ganze Milzgewebe machte mehr einen homogenen Eindruck. Ausserdem fand ich im Blute ziemlich zahlreiche rote Blutkörperchen. Das Knochenmark wurde leider nicht untersucht, da das Tier sogleich nach der Entnahme der Untersuchungsobjekte vernichtet wurde. Dieser Befund stimmt merkwürdigerweise mit einem andern auch am Igel vorgenommenen Versuche bezüglich des Befundes der kernhaltigen roten Blutkörperchen überein, welcher durch Vergiftung mit dem Presssaft von Amanita phalloides vorgenommen wurde. Das normale Igelblut ist, wie ich mich überzeugen konnte, frei von solchen roten Blutkörperchen.

Zum Schluss möchte ich noch einige Experimente am William'schen Apparate mitteilen. Wie schon erwähnt, fand ich eine Herzwirkung auch bei diesen Experimenten nicht. Die Versuche wurden so angestellt, dass die Zahl der Systolen und die vom Herzen geförderte Flüssigkeitsmenge in einer Minute gezählt wurde. Als Durchströmungsflüssigkeit diente Frosch-Ringerlösung. Die Versuche wurden mit Rana esculenta angestellt. Eine Versuchsanordnung, durch welche die Grösse der Systolen und Zahl derselben und die gepumpte Flüssigkeitsmenge durch einen Tropfenzähler mit Hilfe der Einfügung eines elektrischen Zeitschreibers objektiv registriert wurde, musste deshalb verlassen werden, weil das Froschherz durch die bei dieser Methode in

dasselbe eingeklemmte Serphine, auch bei vorsichtigster Anbringung derselben, zu sehr geschädigt würde. Eine bessere Methode, die m. E. darin besteht, das Herz in eine nach allen Seiten hin abgeschlossene Flüssigkeitsmenge eintauchen zu lassen, die nur durch ein dünnes manometerartiges Rohr geöffnet ist, auf dessen aufsteigendem Schenkel ein Schwimmer ruht, durch welchen die Niveaudifferenzen, die durch die Ausdehnung und Zusammenziehung des Herzens bedingt sind, registriert werden, konnte ich, vor der Hand wenigstens, nicht ausproben.

Zeit	Zahl der Systolen	Menge der geförderten Flüssigkeit	
10^h 6′	47	7,2	
10^h 8′	46	8,2	
10^h 10′	—	—	Durchleiten von Cholin 0,01 : 50.
10^h 12′	45	7,2	
10^h 14′	46	7,4	
10^h 16′	44	6,8	
—	—	—	
10^h 30′	42	6,8	
—	—	—	
11^h	40	6,2	
—	—	—	
11^h 30′	38	6,2	
—	—	—	
12^h	35	5,8	
—	—	—	
12^h 30′	23	4,2	
—	—	—	
1^h	21	4	
—	—	—	
2^h 35′	15	1,8	Das Herz arbeitet nur sehr schwach.
—	—	—	Durchleiten von Atropinlösung (2 mg : 50).
2^h 40′	15	1	
2^h 45′	15	1,2	Kein sichtbarer Erfolg des Atropins.
—	—	—	
3^h	—	—	Kontraktionen werden sehr wenig ergiebig. Deutliche Peristaltik des Herzens. Pumpeffet = 0.
3^h 5′	—	—	Durchleiten von Baryumchloridlösung (5 mg : 50). Eine starke Kontraktion des Herzens tritt auf. Das Herz bleibt kontrahiert.

Dann möchte ich noch den Schluss eines Experimentes mitteilen. Das Herz hatte ca. 3 Stunden unter dem Einflusse von Cholinlösung (0,02 g: 50 Ringer) gestanden. Allmählich war die Herzwand sehr durchlässig geworden und der Pumpeffekt war gleich 0. Ab und zu traten nur peristaltische Kontraktionen des Herzens auf.

Zeit	Zahl der Systolen	Menge der geförderten Flüssigkeit	
$11^h 55'$	—	—	Das Herz vermag die Flüssigkeit nicht mehr zu pumpen. Peristaltische Kontraktionen. Herzwand durchlässig. Durchleiten von Ringerlösung mit Atropin (2 mg : 50).
12^h	—	—	Kein Effekt des Atropins.
$12^h 5'$	—	—	Durchleiten von Baryumchlorid (5 mg : 50). Darauf starke Kontraktionen.

Diese Experimente beweisen jedenfalls soviel, dass die Wirkung des Cholins mit Atropin mit Sicherheit nicht zu paralysieren ist. Die auftretende Verlangsamung resp. das völlige Aufhören der Herztätigkeit kommt bei unseren Fröschen, wie ich mich durch Kontrollexperimente überzeugte, auch schon bei mehrere Stunden langem Durchleiten von Ringerlösung zustande und verhält sich genau so wie die eben beschriebene. Die Muskarinwirkung auf das Herz, die ich mehrfach mit reinem Muskarin prüfte, verhält sich bezüglich ihrer Intensität und Schnelligkeit des Eintretens so ganz anders, dass sie kaum auch in abgeschwächtem Grade übersehen werden kann. Die zur Durchströmung benutzten Mengen Cholin sind keineswegs zu klein, als dass die Wirkung desselben, wenn sie diesem Körper in einigermassen nennenswertem Grade zukämen, hätte übersehen werden können. Wenn also eine muskarinartige Wirkung auf das Herz dem Cholin zukommt, so könnte sie höchstens eine ganz minimale sein.

Zum Schluss möchte ich nicht verfehlen meinem hochverehrten Chef, Herrn Professor Kobert, für dauernde Anregungen, Förderungen und Unterstützungen meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Literatur.

v. Babo und Hirschbrunn, Ueber das Sinapin. Liebigs Annalen d. Chemie. 1852. Bd. 84, p. 10—32.

Baeyer, Synthese des Neurin. Liebigs Annalen d. Chemie. 1866. Bd. 140, p. 306—313.

Baeyer, Ueber das Neurin. Liebigs Annalen d. Chemie. 1867. Bd. 142 p. 322—326.

Bode, Ueber einige Abkömmlinge des Neurins und Cholins. Liebigs Annalen f. Chem. 1892. Bd. 267, p. 268—318.

Böhm, Ueber das Vorkommen uud die Wirkung des Cholins und des künstlichen Muskarins. Archiv f. experim. Pathologie etc. 1885. Bd. 19, p. 87.

Bókay, A., Ueber die Verdaulichkeit des Nucleins und Lecithins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1877, 78. Bd. I, p. 157—164.

Brieger, Ueber Ptomaine. Berlin. Hirschwald. 1885.

Brieger, Weitere Untersuchungen über Ptomaine. Berlin. Hirschwald. 1885.

Brieger, Untersuchungen über Ptomaine. 3. Teil. Berlin. Hirschwald. 1886.

Brieger, Die Quelle des Trimethylamins in Mutterkorn. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1887. Bd. 11, p. 184—85.

Brieger, Cholin als Ptomainbildner. Zeitschr. f. klin. Med. 1886 Bd. 10, p. 268.

Brown, O. H. and Joseph Don R., The effects of intravenous injections of extracts of the bone marrow of swine on the blood pressure in dogs. The americ. Journ. of Physiol. 1906. Bd. 16, p. 110.

Buzzan, E. F. and Allan, Some observations on the effects produced by choline upon animals. Rev. neurol. and psychiatr. Edinburgh. 1905. Bd. III, p. 453—461.

Carbone, Zeitschr. f. Bakteriologie. Bd. 8, p. 771.

Cervello, Annali di chim.-med.-farm. e di farmakol. IV. Bd. I, p 13.

Cesari, Recherches de la Choline dans la liquide cérébro-spinale chez les chiens soumis à l'épilepsie experimentale. C. R. Soc. de Biol. No. 62, 2, p. 66 u. Citat in Zentralbl. f. Physiol. Bd. 21, p. 126.

Claude et Blanchetiers, Recherches sur la pressure de la choline dans le sang. Journ. de Physiol. VIII, p. 87. Citat: Zentralblatt f. Physiol. Bd. 21, p. 279.

Coriat, J. H. The production of choline from lecithin and brain-tissue. Am. Journ. of Physiol. Boston 1904/05. Bd. XII, Heft III, p. 353—362.

Desgrez, De l'influence de la choline sur les sécrétions glandulaires. C. R. 135, p. 52, 1902 u. C. R. de Soc. Biol. 54, p. 839. 1902.

Desgrez et Chevalier, Action de la choline sur la pression artérielle. C. R. de l'Académ. d. Science. Tome 146, p. 89.

Donath, Das Vorkommen und die Bedeutung des Cholins in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Epilepsie und organischen Erkrankungen des Nervensystems nebst weiteren Beiträgen zur Chemie derselben. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1903. Bd. 39, p. 526—544 u. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde. 1904. No. 27, p. 71.

Donath, Detection of choline in the cerebrospinal fluid by means of the polarisation-mikroscope. Journ. of Physiol. London 1905/06. Bd. 23, p. 211—219.

Ehrenberg, Ueber einige in einem Falle von sogenannter Wurstvergiftung aus dem schädlichen Materiale dargestellte Fäulnisbasen, sowie über einige durch die Tätigkeit eines besonderen, im gleichen Materiale aufgefundenen Bazillus gebildete Zersetzungsprodukte. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1887. Bd. 11, p. 239—256.

Elliot, T. R. The action of adrenalin. Journ. of Physiol. 1905. Bd. 32, p. 401—467.

Exner, Wiener klin. Wochenschr. 1904, p. 1365.

Exner, Zur Kenntnis der biologischen Wirksamkeit des Cholins. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Bd. 18, p. 90.

Exner und Sywek, Cholininjektionen. Wiener klin. Wochenschr. 1905. Bd. 18, p. 708.

Exner und Sywek, Weitere Erfahrungen über die Wirksamkeit des Cholins. Deut. Zeitschr. f. Chirurg. 1905. Bd. 78, p. 521—530 u. Zentralbl. f. innere Medizin. No. 5. 1905.

Exner und Zdarek, Wien. kl. Woch. 1905. No. 4.

v. Fürth u. Schwarz, Zur Kenntnis der Sekretine. Bonn 1908. Sep.-Abdr. aus d. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 124, p. 427—446.

v. Fürth u. Schwarz, Ueber die Natur der Blutdruck erniedrigenden Substanz in der Schilddrüse. Bonn 1908. Sep.-Abdr. aus d. Arch f. d. ges. Phys. Bd. 124, p. 361—368.

Fränkel, S., Die Arzneimittelsynthese. Berlin. Springer. 1901.

Gaethgens, Ueber die Wirkung des salzsauren Neurins. Dorpater med. Zeitschr. 1870. Bd. I, p. 161.

Gautier et Etard, Sur le mécanisme de la fermentation putride des matières protéiques. C. R. d. l'Acad. des Sciences. 1882. Bd. 94, p. 1357.

Glause und Luchsinger, Fortschritte der Medizin. 1884. Bd. 2, p. 276.

Gram, Ein Beitrag zur Erklärung der Entstehung der Ptomaine. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1886. Bd. XX, p. 116.

Griess und Harrow, Ueber das Vorkommen des Cholins im Hopfen. The chemical News. 1885, p. 149 u. Journ. of the chemic. Soc. Bd. 47, p. 298 u. Berichte d. chem. Gesell. 1885. Bd. 18, I, p. 717—719.

Gulewitsch, Wl., Ueber Cadaverin und Cholin aus faulem Pferdefleisch. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1895. Bd. 20, p. 287—305.

Gulewitsch, Wl., Ueber Cholin und einige Verbindungen desselben. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1898. Bd. 24, p. 513—541.

Hoppe-Seyler, F., Ueber Lecithin in der Hefe. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1879. Bd. 3, p. 374—380.

v. Hoesslin, Ueber den Abbau des Cholins im Tierkörper. Hofmeisters Beiträge. Braunschweig 1906. Bd. VIII, p. 27—37, Heft 1 u. 2.

Hundeshagen, Zur Synthese des Lecithins. Journ. f. prakt. Chemie. 1883. N. F. Bd. 28, p. 219—255.

Hunt and Taveau, On the physiological action of certain choline-derivations and new methods for detecting choline. British med. Journ. London 1906. II, p. 1788—91.

Jahns, Ueber die Alkaloide der Arecanuss. Ber. d. d. chem. Gesellsch. 1890. Bd. 23, II, p. 2972—2981.

Jahns, Ueber die Alkaloide des Bockshornsamens. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1885. Bd. 18, II, p. 2518—2523.

Jahns, Vorkommen von Betain und Cholin in Wurmsamen. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1893. Bd. 26, II, p. 1493—1496.

Jonescu, D., Ueber die Reizbarkeit der hemmenden Innervation des Froschherzens im Verlauf der Muskarinvergiftung. Arch. f exper. Path. u. Pharm. 1909. Bd. 60, Heft 3, p. 154—165.

Gumprecht, Cholin in der normalen und pathologischen Spinalflüssigkeit und die psychische Funktion derselben. Verh. d. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1900, p. 326.

Harnak, Untersuchung über Fliegenpilzalkaloide. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1875. Bd. IV, p. 168—190.

Hasebrock, K., Ueber das Schicksal des Lecithins im Körper und eine Beziehung desselben zum Sumpfgas im Darmkanal. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1888. Bd. 12, p. 142—162.

Heincke, H., Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. Grenzgebiete der Medizin u. Chirurgie. 1904. Bd. 14, p. 21—94.

v. Hippel und Pagenstecher, Ueber den Einfluss des Cholins und der Röntgenstrahlen auf den Verlauf der Schwangerschaft. M. med. Wochenschr. 1906, p. 1891 u. 1907, p. 452.

Hoffmann, Versuche mit Cholin. Wien. klin. Wochenschr. 1905. Bd. 18, p. 925.

Hoppe-Seyler-Thierfelder, Handbuch der chemischen Analyse. 7. Auflage. Berlin 1903. Hirschwald.

Kiesel, A., Versuche mit dem Stanëkschen Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Cholins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 53, Heft 3—5, p. 215. Citat: Zentralbl. f. Physiol. 21, p. 688.

Kobert, R., Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Auflage. 1904—1906. Stuttgart. Enke.

Kresling, K., Chemie des Blütenstaubes von Pinus sylvestris. Arch. d. Pharmacie. 1891. Bd. 229, p. 389—408.

Kunz, Ueber den Alkaloidgehalt von Extr. belladonnae (Pharm. Germ. II). Archiv f. Pharmacie. 1885. Bd. 223, p. 706.

Kutscher, Methode zur Aufteilung von Organextrakten. Zeitschr. f. Nahrungs- u. Genussmittel. Bd. 10, p. 528.

Kutscher u. Lohmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1903. Heft 39, p. 159—164.

Langley, J. N., Journ. of Physiol. Bd. 27, p. 237.

Lohmann, Ueber die antogonistische Wirkung der in den Nebennieren enthaltenen Substanzen Suprarenin u. Cholin. Pflügers Archiv. 1908 Bd. 122, p. 203.

Lohmann, Ueber die Verteilung des den Blutdruck herabsetzenden Cholins in der Nebenniere. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 21. No. 5.

Lohmann, Cholin, die den Blutdruck erniedrigende Substanz der Nebennieren. Pflügers Archiv. 1907. Bd. 118, p. 215.

Mansfeld, Münchener med. Wochenschr. 1908, p. 2638.

Mauthner, Beiträge zur Kenntnis des Neurins. Liebigs Annalen f. Chemie. 1873. Bd. 166, p. 202—207.

Mauthner, Ueber das Verhalten des Neurins gegen Eiweisskörper. Liebigs Annalen. 1875. Bd. 175, p. 178—180.

Mayer, P., Berl. Kl. Wochenschr. 1905. No. 35, p. 1102.

Metzger, L., Zur Kenntnis der wirksamen Substanz der Nebennieren. Inaug.-Diss. 1897. Würzburg.

Morrigia, Atti della reale academia dei Lincei. 1885, p. 441—447.

Mott and Halliburton, The physiological action of Choline and Neurine. Transact. of the Royal society of London. 1899. Vol. 191 B, p. 211—267 u. Proceedings of the Royal Society, C XV, p. 91 u. Brit. med. Journ. 1902, p. 925.

Nesbitt, Journ. of exper. Med. Bd. 4, p. 1.

Neujean, Arch. internat. pharmacodyn. 1904. Bd. 13, p. 45. Zitiert nach Kobert.

Nothnagel, G., Ueber Cholin und verwandte Verbindungen mit besonderer Berücksichtigung des Muskarins. Arch. f. Pharmacie. 1894. Bd. 232, p. 261—306.

Pictet-Wolffenstein, Die Pflanzenalkaloide und ihre chemische Konstruktion. 2. Aufl. Berlin 1900.

Pohl, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 31, p. 281.

Rosenheim, O., New tests for choline in physiological fluids. Journ. of Physiol. London 1905/06. Bd. 33, p. 220—224.

Rosenow, Erwin, Ueber das Verhalten des synthetischen Muskarins im Tierkörper. Diss. Freiburg i Br. 1909.

Ruckert, A., Ueber die Einwirkung von Oidium lactis und Vibrio cholerae auf Cholinchlorid. Mitt. aus d. pharmaceut.-chem. Institut der Univ. Marburg v. E. Schmidt. Bd. V, p. 647—662.

Salvioli e Pezzolini, Arch. ital. di biolog. Bd. 38, p. 380.

Schmiedeberg und Harnak, Ueber die Synthese des Muskarins und über muskarinartig wirkende Ammoniumbasen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1877. Bd. 6, p. 101—112 u. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. Bd. 13, p. 528.

Schmidt, E., Ueber das Cholin. Arch. f. Pharmacie. 1891. Bd. 229, p. 467.

Schmidt, E., Ueber die Beziehungen zwischen chem. Konstitution und physiolog. Wirkung einiger Ammoniumbasen. Mitteilungen aus dem pharmaceut.-chem. Institut. Marburg. Bd. V, p. 217.

Schmidt, E., Ueber Cholin, Neurin und verwandte Verbindungen. 2. Mitteilung. Sep.-Abdr. aus Liebigs Annalen f. Chem. 1905. Bd. 337, p. 37—121.

Schlachta, Zur Theorie der biologischen Strahlenwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 26.

Schotten, Ueber die flüchtigen Säuren des Pferdeharns und das Verhalten der flüchtigen Fettsäuren im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1882—1883. Bd. 7, p. 375—383.

Schulze, E., Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 22, p. 1829 u. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 15, p. 149.

Schulze, E., Ueber basische Stickstoffverbindungen aus dem Samen von Vicia sativa u. Pisum sativum. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1891. Bd. 15, p. 140—160.

Schulze, E., Ueber das Vorkommen von Cholin in Keimpflanzen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1887. Bd. 11, p. 365—372.

Schulze, E., Ueber einige stickstoffhaltige Bestandteile der Keimlinge von Soja hispida. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1888. Bd. 12, p. 405—415.

Schulze, E. u. Steiger, E., Ueber den Lecithingehalt der Pflanzensamen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1889. Bd. 13, p. 365—384.

Schulze, E. u. Frankfurt, J., Ueber das Vorkommen von Betain und Cholin in Malzkeimen und im Keim des Weizenkorns. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1893. Bd. 26, II, p. 2151—2155.

Schwarz, C. u. Lederer, R., Ueber das Vorkommen von Cholin in der Thymus, in der Milz und in den Lymphdrüsen. Bonn 1908. Sep.-Abdruck aus d. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 124, p. 353—360.

Staněk, Vl., Ueber die quantitative Trennung von Cholin und Betain. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1906. Bd. 47, p. 83—87, Heft 1.

Staněk, Vl., Ueber die quantitative Bestimmung von Cholin u. Betain in pflanzlichen Stoffen und einige Bemerkungen über Lecithin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 48, p. 334.

Stassano et Billon, C. R. de la Soc. Biol. Bd. 55, p. 482.

Strecker, A., Ueber einige Bestandteile der Schweinegalle. Liebigs Annalen. 1862. Bd. 123, p. 353—360.

Vaughan and Novy, Ptomaines and Leukomains. Philadelphia 1891.

Villaret, Handwörterbuch der gesamten Medizin. Stuttgart 1899. Enke.

Vincent and Cramer, The nature of the physiologically active substances in extracts of nervous tissues and blood, with some remarks on the

methods of testing for choline. Journ. of Physiol. London 1903. Bd. 30, p. 143—154.

Webster, Choline in animal tissues and fluids. Bio-Chemical Journal. 1909. Bd. 4. No. 3 u. 4, p. 117—126.

Weiss, Ueber Cholin u. verwandte Verbindungen. Zeitschr. f. Naturwissensch. 1887. Bd. 60, p. 221—277.

Werner, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Radiumstrahlen und die Rolle des Lecithins bei derselben. Zentralbl. f. Chirurg. 1904. No. 43, p. 1233.

Werner und Lichtenberg, Wirkungen von Cholininjektionen auf die Leukocythenzahl des Kaninchenblutes. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Bd. 32, p. 22—24.

Werner und Lichtenberg, Beeinflussung der Gravidität durch Cholininjektionen. Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 39.

Wood, Philadelphia Monthly Medical Journ. July 1899.

Wurtz, A., C. R. de la Soc. Biol. Bd. 65, p. 1015 und Bd. 66, p. 772.

Lebenslauf.

Ich, Karl Paul Willfried Vogt, wurde am 19. Nov. 1880 zu Hirschberg i. Schles. geboren als Sohn des Oberpostsekretärs Moritz Vogt. In Berlin besuchte ich das Askanische Gymnasium, das ich Ostern 1901 mit dem Zeugnis der Reife verliess. In Berlin studierte ich zunächst Mathematik und Naturwissenschaften, ging aber schon im 2. Semester zum Studium der Medizin über. Ostern 1903 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Seit Michaelis 1905 studierte ich in Rostock und bestand hier 1906 das ärztliche Staatsexamen. Seit Mai 1907 bin ich erster Assistent am hiesigen Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie der Universität Rostock.